PROF. DR. I. PAVEL
DR. S. CÎMPEANU
DR. T. BARTOLOMEU

MEDICAMENTE DE PROTECȚIE HEPATICĂ

COLERETICE ȘI COLAGOGE

Scanned with OKEN Scanner

Prof. Dr. I. PAVEL Dr. S. CÂMPEANU Dr. T. BARTOLOMEU

MEDICAMENTE DE PROTECȚIE HEPATICĂ COLERETICE ȘI COLAGOGE

MINISTERUL INDUSTRIEI PETROLULUI ȘI CHIMIEI
1965

Scanned with OKEN Scanner

INTRODUCERE

Dereglările funcţionale hepato-biliare stau la baza unui mare număr de afecţiuni care fac obiectul investigaţiilor şi preocupărilor terapeutice ale tuturor specialităţilor profesiei medicale.

În aproape orice context clinic, releul hepato-biliar necesită largi explorări funcţionale, în vederea stabilirii diagnosticului etiologic, de care apoi depind parametrii terapeutici ai celor mai moderne scheme de tratament.

Cunoaşterea datelor cele mai actuale de fiziologie hepato-biliară, va contribui la fundamentarea înţelegerii şi a interdependenţei ce trebuie să existe între cauza clinică şi acordarea, sigură şi riguroasă, a unei anumite asistenţe terapeutice. Acest deziderat, susţinut de cunoaşterea acţiunilor farmacodinamice ale unor anumite grupe de medicamente, constituie suportul terapeutic al schemelor de tratament, individualizat în funcţie de caz, evoluţie şi reactivitate.

Prezenta lucrare trece în revistă cele mai recente date de fiziologie hepato-biliară şi de farmacodinamie a acelor grupe de medicamente utile în schemele de tratament ale susţinerii complexului laborator hepatic, precum şi stimulărilor coleretice şi colagoge.

Vom obţine în felul acesta, o imagine clară a posibilităţilor terapeutice, pe care industria românească de medicamente ni le pune la dispoziţie.

Apreciem această lucrare ca o contribuţie la documentarea cadrelor medico-farmaceutice pe calea unei informări prompte, competente şi complexe.

Scanned with OKEN Scanner

NOŢIUNI DE FIZIOLOGIE HEPATICĂ

Eficienţa diferitelor tratamente utilizate în bolile ficatului a fost şi este încă o problemă mult dezbătută şi mult remaniată în ultima vreme, din cauza progreselor ce se înregistrează în mod continuu în ceea ce priveşte cunoaşterea fiziologiei şi fiziopatologiei acestui organ. Un mare rol în această privinţă l-au avut studiile de enzimologie şi de microscopie electronică din ultimul deceniu. S-au putut stabili o serie de rapoarte interesante între structurile submicroscopice ale hepatocitelor şi diferitele procese din cursul metabolismului intermediar. O structură intactă a celulei hepatice pare să fie garanţia păstrării anumitor funcţiuni specifice ale ei şi distrugerea anumitor organite celulare submicroscopice permite astăzi să se concludă asupra funcţiunilor metabolice intime care sînt perturbate în celula hepatică (20) respectiv în organism, în anumite boli ale acestui organ, cu caracter localizat sau mai general. Corectarea acestor modificări patologice este ţinta diferitelor tratamente cu aşa-zisă acţiune de *protecţie hepatică*.

Formarea bilei, una din principalele funcţiuni ale ficatului, este, de asemenea, un proces îndelung cercetat în ultimul timp. El ţine de conlucrarea armonică dintre hepatocite şi celelalte structuri microscopice şi macroscopice ale ficatului. Stimularea sau inhibarea biligenezei este scopul medicaţiilor cu acţiune coleretică. Dimpotrivă, progresiunea bilei prin căile biliare intrahepatice, depozitarea şi concentrarea sa în căile biliare extrahepatice şi revărsarea sa în duoden în raport cu diferitele momente ale digestiei reprezintă funcţia căilor biliare intra şi extrahepatice. Influenţarea mecanismului de golire a căilor biliare, este ţinta medicaţiei zise *colagoge*.

Desigur că nu se poate vorbi, în mod schematic, de medicamente cu acţiune exclusiv protectoare, exclusiv coleretică sau exclusiv colagogă. Multe din medicamentele prescrise în bolile

hepatice au efecte intricate astfel că o schematizare prea riguroasă ar putea duce la înțelegerea greșită a indicațiilor și contraindicațiilor lor. Pentru a cuprinde mai în ansamblul lor problemele pe care le pune folosirea acestor tipuri de medicamente cu acțiune hepatotropă, este utilă o trecere în revistă a principalelor funcțiuni ale ficatului pe a căror cunoaștere se sconteazä atunci cînd se începe un asemenea tratament care vizează restabilirea funcțiilor sale metabolice sau biliosecretoare și bilioexcretoare.

I. FORMAREA BILEI

Bila hepatică este o soluție coloidală stabilă în care diferiți componenți se găsesc în proporții diferite decît cele din plasma sanghină. Acesta este un indiciu prețios care arată că formarea bilei nu ține de un simplu proces de filtrare ci de intervenția activă a elementelor celulare. Așa de exemplu clorurile de sodiu și de potasiu se găsesc în concentrații foarte asemănătoare cu cele din plasma sanghină, dar alte substanțe cum sînt fosfații, fosfatazele alcaline, colesterolul, fosfolipidele, proteinele ș.a. apar în bilă în concentrații cu mult diferite decît cea pe care o întîlnim în sînge. Unele substanțe au fost găsite în componența bilei în concentrații de pînă la 1000 de ori mai mari decît în plasmă (12).

Prin analogie cu funcția rinichiului (43, 44, 45) și pe baza unor date morfologice microscopice (50) confirmate mai tîrziu la microscopul electronic (21, 58) care arătau existența unei comunicări directe între spațiile lui Disse și capiliculele biliare, se poate admite astăzi că secreția bilei este rezultatul unui proces complex de *filtrare*, *resorbție și secreție*, așa cum urina rezultă dintr-un proces în mare măsură asemănător.

Procesul de filtrare este atestat de comunicarea directă ce există între spațiile Disse și capiliculele biliare și de faptul că formarea de bilă crește în paralel cu debitul sanghin hepatic. Procesul de resorbție în formarea bilei, este atestat de prezența microvililor celulei hepatice descriși de ROUILLER (58) care măresc astfel suprafața de contact dintre celulă și mediul înconjurător, fie că acesta este spațiul Disse, fie că e vorba de însuși canaliculul biliar. În fine procesul de secreție este sugerat de rapoartele concentrațiilor dintre anumiți componenți ai bilei.

Reglarea debitului secretor biliar ține de factori multipli:

a) este sigură intervenția factorului irigație: formarea bilei crește atunci cînd presiunea din vena portă este mai mare și scade atunci cînd crește presiunea din artera hepatică (33). Această

observaţie subliniază importanţa diferită a celor două sisteme de irigare a ficatului: sistemul port este cel ce aduce materialul din care se va extrage bila, sistemul arterei hepatice este mai ales cel ce furnizează oxigenul necesar proceselor metabolice ce se desfăşoară în cursul proceselor metabolice din ficat;

b) este probabilă intervenţia sistemului nervos în reglarea procesului de formare a bilei. Acest fenomen studiat de numeroşi autori cu ajutorul reflexelor viscero-viscerale (11) demonstrat în unele cazuri de icter cronic de unele intervenţii chirurgicale anodine care au darul de a ridica inhibiţia secreţiei biliare (47, 48, 49) îşi are un corespondent morfologic în terminaţiunile nervoase pericelulare şi perisinusoidale descrise nu de mult de I. T. NICULESCU şi colaboratorii (40). Excitarea splanchnicului produce o scădere a secreţiei biliare, excitarea vagului dimpotrivă, o creştere a sa (33);

c) temperatura corporală şi a ficatului are o influenţă neîndoelnică în sensul că hipotermia produce o scădere în timp ce hipertermia o creştere a fluxului biliar (11);

d) stimulul humoral este unul din stimulii cei mai activi. Dehidrocolatul de sodiu, care este unul din cele mai puternice coleretice, îşi păstrează efectul chiar şi atunci cînd ficatul este supus hipotermiei (12), dar şi-l pierde în mare parte de îndată ce este conjugat cu taurina sau glicocolul (11). Secretina şi administrarea de alimente au şi ele un efect coleretic (33). Se poate spune deci că există o sensibilitate particulară a celulelor responsabile de formarea bilei faţă de compoziţia mediului înconjurător.

Dependenţa fluxului biliar de irigaţia sanghină, de compoziţia mediului circulant şi de intervenţia sistemului nervos permit să se întrevadă deja de pe acum posibilitatea şi mecanismul de intervenţie a agenţilor terapeutici în determinarea cantitativă a secreţiei biliare. Se va vedea mai departe că există date care arată că şi din punct de vedere calitativ se poate interveni asupra funcţiei biligenetice a ficatului.

În cele ce urmează se vor trece în revistă principalii componenţi ai bilei umane şi modul în care poate fi influenţată producerea lor prin agenţii terapeutici exogeni.

Sărurile biliare şi colesterolul

Atît sărurile biliare cît şi colesterolul sînt componente ale bilei normale. Ele se pretează la studierea împreună din cauza raportului filogenetic ce există între colesterol şi acizii biliari. În-

tr-adevăr acidul colic sau desoxicolic, principalele componente ale sărurilor biliare umane provin din metabolizarea colesterolului endogen sau exogen (12). Ei sînt găsiţi în bilă cuplaţi cu aminoacizii taurina sau glicocolul, unde formează acidul taurocolic sau glicocolic secretat sub forma sărurilor lor sodice. Aceste două săruri, glicocolatul şi taurocolatul de sodiu formează 80% din sărurile biliare secretate de ficatul omului (14, 65) (vezi fig. 1).

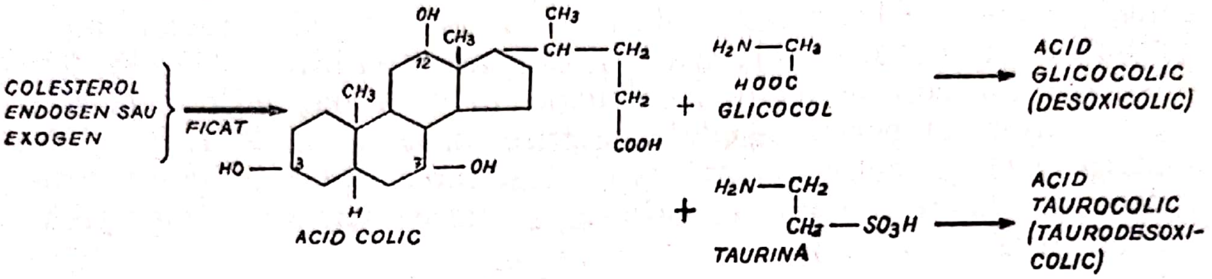


Figura 1. Rapoartele genetice între colesterol, acid colic, acizii aminaţi glicocol şi taurina şi produşii finali: acizii glicocolic (respectiv glicodesoxicolic) şi taurocolic (respectiv taurodesoxicolic).

Structura chimică a acestor substanţe le apropie de aceea a detergenţilor (29) întrucît cele mai multe din grupările $—CH_2—$ precum şi cele trei grupări $/CH_3$ apar ca nişte puncte de atracţie pentru moleculele substanţelor grase în timp ce grupările polare de tip $—SO_3$, $—COO^-$ sau $—COOH$, $—OH$ atrag moleculele de apă. O asemenea dispoziţie a grupărilor chimice asigură sărurilor biliare capacitatea de a forma emulsii cu grăsimile. Prin această proprietate aceste componente ale bilei, o dată ajunse în intestin asigură posibilitatea de digerare a grăsimilor, respectiv atacul lor de către lipaza pancreatică, datorită măririi suprafeţei de contact a substanţei grase (graţie emulsionării) cu enzima hidrolizantă.

Ipoteza lui WIELAND şi SORGE (65) conform căreia opt molecule de acid desoxicolic s-ar uni cu un acid gras pentru a forma acidul coleinic, deşi demonstrată ca posibilă „in vitro“, este problematică „in vivo“ fiindcă bila secretată de către ficat nu conţine decît mici cantităţi de acizi biliari liberi (23), iar sărurile lor de sodiu nu au această proprietate. Iată de ce este posibil ca funcţiunea de solubilizare a lipidelor care a fost atribuită acidului coleinic să fie de mică importanţă practică la animalul viu (29) în timp ce acţiunea de detergent, de emulsifiant să fie preponderentă, împreună cu efectul de activare a lipazei pancreatice şi colesterinesterazei (33).

În ceea ce privește economia sărurilor și acizilor biliari, o anumită cantitate din ei sînt distruși chiar în ficat. Din sărurile biliare care ajung în intestin, 90% sînt resorbite și ajung din nou, pe calea portă, la ficat, iar 10% sînt distruse de către flora intestinală care le transformă în derivați cetonici (33). Prin acest circuit entero-hepatic devine posibilă o absorbție importantă de grăsimi iar secreția de săruri biliare se poate menține la un nivel pe care ficatul nu ar avea posibilitate să-l asigure dacă, o dată secretate, toate aceste componente ar fi degradate și eliminate din corp. Pe de altă parte însăși funcțiunea secretorie a ficatului este stimulată de prezența sărurilor biliare în sîngele port, efect coleretic pe care terapeutica îl realizează prin administrarea preparatelor administrabile parenteral sau peroral de tipul Decolului.

În ceea ce privește colesterolul, substanța din care derivă sărurile biliare, el apare în bila hepatică în concentrații ce variază de la 0,04—0,26 gr ‰, în formă liberă (33). Sinteza sa, spre deosebire de a acizilor și sărurilor biliare nu are loc numai în ficat ci și în alte organe, din aceto-acetil-Coenzima A (33, 46, 63). Colesterolul endogen format pe calea aceasta, împreună cu cel exogen provenit din alimentație, formează ceea ce se cheamă „fondul comun metabolic de Colesterol". O parte din acesta este eliminată ca atare în bilă, o altă parte va fi transformată în acid colic și eliminată de asemenea, în bilă sub formă de săruri biliare (34).

Dacă se urmărește acum procesul de sinteză a acizilor și sărurilor biliare pornind de la ei în sens retrograd spre colesterol și de aci spre acetylcoenzima-A (Ac.CoA) se vede că, în ultimă instanță formarea lor depinde de metabolismul lipidic, glucidic și proteic, în organism în general și în ficat în special (24,63) (fig 2).

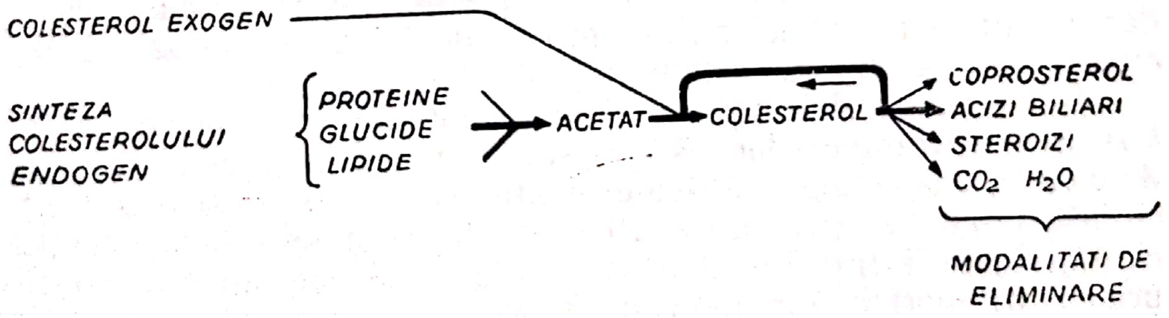


Figura 2. Fondul comun metabolic de colesterol cu sursele sale endogenă și exogenă și modalitățile de eliminare din organism

Cercetări relativ recente (24, 63) au arătat că din cele două căi de metabolizare a glucozei în organism — Calea EMBDEN-MEYERHOF și calea shuntului hexozo-monofosfatic, contrar tuturor așteptărilor, prima cale pare să nu prezinte importanță în controlul sintezei colesterolului și implicit a sărurilor biliare. Dimpotrivă se pare că glucoza care împrumută calea glicolitică a shuntului are o deosebită influență în acest sens. Nu trebuie să se uite însă că acest proces de sinteză a colesterolului este limitat de incapacitatea ficatului de a produce o cantitate prea mare de acizi biliari, de existența circulației entero-hepatice a acestora care constituie și ea un factor limitant, fapt care duce la acumularea colesterolului în sînge și, implicit, la creșterea eliminării sale în bilă ca atare. Se pare că toate sărurile biliare, afară de cele ale acidului dehidrocolic (11) au, pe lîngă efectul lor coleretic, capacitatea de a determina o creștere a eliminării biliare de colesterol. Dehidrocolatul de sodiu deși este un puternic hidrocoleretic, scade concentrația colesterolului din bilă fără a duce însă la o creștere a colesterolemiei. Toate aceste date indică un complex de interacțiuni încă imperfect definite, care trasează însă cîteva jaloane pentru înțelegerea acțiunii de stimulare a colerezei exercitată de sărurile acizilor biliari: unele din sărurile biliare au o acțiune preponderent hidrocoleretică (sărurile de tipul dehidrocolatului de sodiu) altele sînt mai apropiate de ceea ce s-ar putea denumi un adevărat coleretic, întrucît produc modificări și în eliminarea altor compuși ai bilei decît a apei.

Pigmenții biliari

Formarea pigmentului caracteristic secreției hepatice — a bilirubinei — nu are loc în mod exclusiv în ficat. El provine fie din hemoglobina eritrocitelor mature circulante, fie ca produs secundar în sinteza porfirinelor fie ca produs de scindare a mioglobinei, citocromilor și catalazei (28) (fig. 3).

S-a atribuit sistemului reticulo-endotelial rolul principal în formarea bilirubinei dar (68) există indicii că procesul nu ține de o funcțiune celulară activă ci poate avea loc chiar și în sîngele circulant sau în extravazate. Pledează în acest sens și observația că injectarea intravenoasă a unei soluții de acid nicotinic este urmată de apariția aproape instantanee a unei hiperbilirubinemii, indiferent de starea parenchimului hepatic sau de existența unei hiperplazii a sistemului reticulo-endotelial (15, 16, 17).

O dată formată bilirubina, ea este supusă unui proces de conjugare cu acidul glucuronic, pentru a forma bilirubin-diglucuronidul, sau cu alte substanțe ca de exemplu taurina sau sulfații. Bila umană conține 76% bilirubină diglucoronidată, 14% bilirubin-sulfat iar 10% din bilirubină este conjugată cu alte substanțe

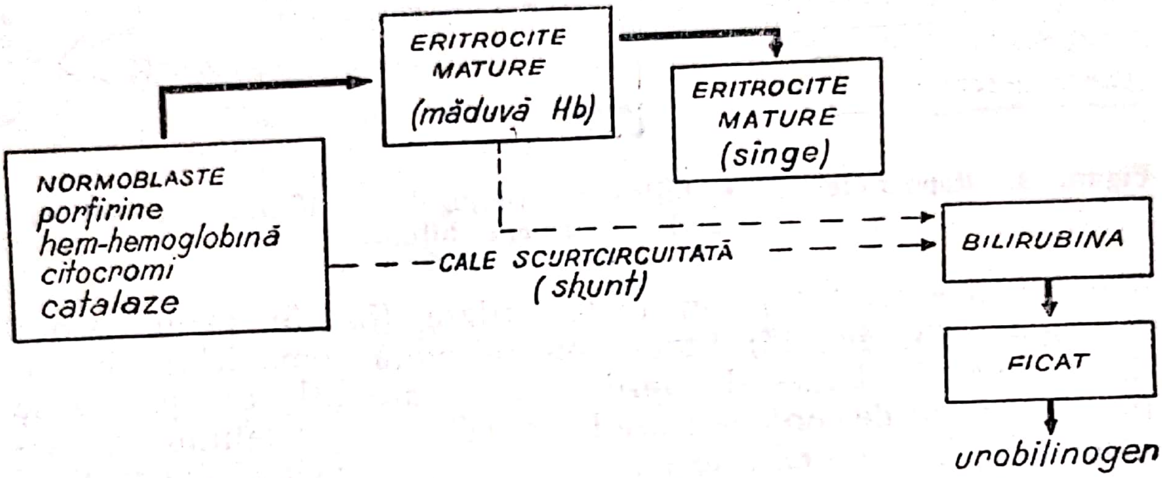


Figura 3. Calea normală din hemoglobina eritrocitelor mature și calea scurtcircuitată (shunt) în sinteza bilirubinei în organism

(ex. taurina) încă incomplet studiate. Conjugarea cu acidul glucuronic sub forma de diglucoronid ar reprezenta o funcție în care ficatului îi revine rolul principal dar nu exclusiv (12). Este forma sub care bilirubina devine aptă de a fi eliminată în căile biliare. Cercetările recente au arătat că așa zisa bilirubină monoglucuronidată, găsită în circulație, nu este decît un bilirubin-diglucuronid care a captat încă o moleculă de bilirubină (59) formînd astfel un complex equimolecular:

$$\text{Bilirubină-2-glucuronid} + \text{Bilirubină} \rightarrow$$

$$\rightarrow \text{Bilirubină} - 2\,\text{glucuronid} - \text{Bilirubină}$$

Formele conjugate ale bilirubinei reprezintă ceea ce se cunoaștea înainte vreme sub denumirea de „bilirubină directă“ iar formele libere ale bilirubinei reprezintă așa zisa „bilirubină indirectă“, denumiri date în funcție de modul cum se comportă pigmentul în cursul determinării sale prin reacția H.v. den Berg. (41) (fig. 4).

Nu s-a putut stabili încă dacă procesul de conjugare a bilirubinei necesită sau nu trecerea sa prin celula hepatică. Din acest punct de vedere există actualmente două opinii diferite care caută să explice secreția biliară pigmentară. Opinia clasică (1) admite

că este vorba de un proces de *secreție* în sensul că celula hepatică prelevează din spațiile Disse pigmentul neconjugat, îl supune procesului de conjugare în microsomii săi și apoi îl secretă la polul

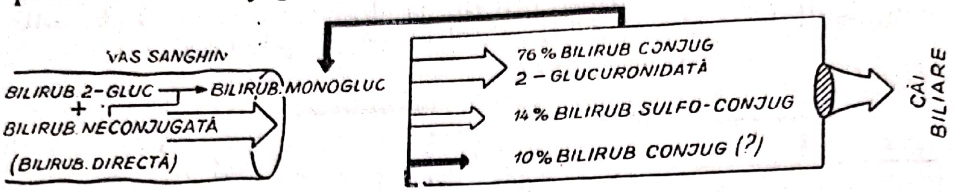
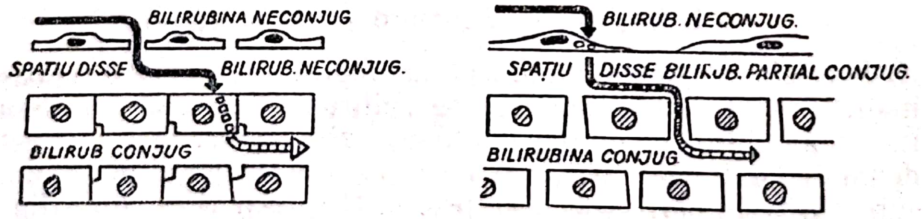


Figura 4. Rapoartele dintre bilirubina conjugată și liberă, în cursul procesului de excreție biliară

opus al hepatocitului, în căile biliare (fig. 5). Opinia școlii romînești (43, 44, 45) bazată pe existența comunicării directe dintre spațiile Disse și capiliculele biliare (21, 58) presupune fie că procesul de conjugare are loc în celulele endoteliului sinusoidelor (Kupffer) fie că este un fenomen de contact al pigmentului neconjugat cu membrana celulei hepatice, în cursul trecerii sale din spațiile Disse spre canaliculul biliar (fig. 5). Această ultimă opinie este sprijinită pe date de morfo-patologie și prezintă avantajul explicării patogenezei unor colostaze hepatice și a icterelor funcționale cronice pe care opinia clasică nu le poate lămuri în mod satisfăcător (47, 48, 49). Celulei hepatice în cursul acestui proces de *filtrarea* bilirubinei și nu de *secreție*, i-ar reveni rolul de a produce concentrarea bilei prin resorbția activă a apei. Acest punct de vedere aduce, pe lîngă posibilitatea de a înțelege mai bine unele mecanisme patogene și o explicație a fenomenului, observat deja de multă vreme, respectiv a neinfluențării de către coleretricele cunoscute actualmente a ritmului și cantității eli-



Filtrarea pigmenților biliari conform opiniei clasice

Filtrarea pigmenților biliari conform opiniei școlii romînești

Figura 5. Reprezentarea grafică a teoriilor actuale asupra secreției hepatice pigmentare

Scanned with OKEN Scanner

minării bilirubinei în bilă. Majoritatea acestor substanțe au un efect hidrocoleretic ceea ce înseamnă că ele exercită o inhibare a resorbției apei de către celula hepatică. Efectul va fi, desigur, apariția unei bile mai puțin concentrate în care conținutul de pigmenți biliari nu este proporțional crescut cu creșterea cantității de apă eliminată. Teoria clasică nu oferă o explicație mulțumitoare acestui fenomen care se asociază, după cît se știe, cu un debit sanghin crescut în arterele hepatice, condiție care, după această teorie, ar trebui să ducă și la o eliminare crescută de pigment (11).

II. ALTE FUNCȚIUNI ALE FICATULUI

A. *Acțiunea metabolică a celulelor hepatice*

Intervenția ficatului în diferitele procese metabolice este esențială și a fost recunoscută de către fiziologi încă de la jumătatea secolului trecut. Modul în care se efectuează această activitate a celulei hepatice este însă una din achizițiile cele mai recente ale fiziologiei, încă în curs de dezvoltare. Un fapt de importanță deosebită pentru înțelegerea legăturii dintre fiziologic și patologic l-a constituit observația că *enzimele nu acționează „in vivo" ca molecule libere, difuzibile*. Ele sînt constituite în „structuri specifice și precise și funcțiunea lor depinde în mare măsură de organizarea" acestor structuri (42). Lipoproteinele, considerate odinioară ca simplu material de cimentare par să participe direct în succesiunea în care se face, de exemplu, transportul de electroni, constituind ceea ce se chiamă Coenzima Q sau făcînd legătura funcțională, în sensul unor căi cu acces restrîns, între diverse sisteme enzimatice, cum ar fi de exemplu, legătura dintre flavoproteine și citocromi (42). Din aceste motive, în cele ce urmează, vom căuta să facem mereu legătura între elementul funcțional și substratul material, de cele mai multe ori submicroscopic, responsabil de buna îndeplinire a sarcinii metabolice.

1. Ficatul și metabolizarea glicogenului

Pînă nu de mult se admitea că glicogenoliza și sinteza glicogenului sînt două procese similare dar de sens contrar. Cercetări recente (32) au demonstrat însă că, în realitate, este vorba de două căi metabolice diferite.

Scanned with OKEN Scanner

Glicogenoliza, conform părerilor clasice, valabile și astăzi, se face sub influența catalitică a fosforilazei active. Dar chiar și în această privință s-au putut aduce unele completări pline de interes. Se știa deja de cîtva timp că fosforilaza există sub formă inactivă, așa zisa defosfofosforilaza, care este activată prin introducerea unui radical de fosfat. Dar acest transfer de fosfat este și el catalizat de către o altă enzimă specifică, așa zisa kinaza defosfofosforilazei sau mai simplu fosfokinaza (vezi fig. 6).

Fosfokinaza la rîndul său, pentru a intra în acțiune, are nevoie de prezența unui nucleotid termostabil, 2-5-adenozin-monofosfatul ciclic. El provine din Adenozintriphosfat (ATP) și Magneziu cu ajutorul acțiunii catalizante a unei ciclaze, stimulată în ficat de către adrenalină, noradrenalină și glucagon. Formarea sporită de 3-5-AMP-ciclic antrenează după sine creșterea transformării fosforilazei inactive în fosforilază activă și prin aceasta determină o creștere a procesului de glicogenoliză (fig. 6).

Explicarea procesului invers de sinteză a glicogenului s-a menținut încă, în mare măsură, în cadrul cunoștințelor clasice. Totuși și la acest capitol s-au adus unele completări. S-a putut stabili astfel că trecerea de la glucoză-1-fosfat nu se face sub acțiunea catalitică a fosforilazei, așa cum se credea, ci sub acțiunea

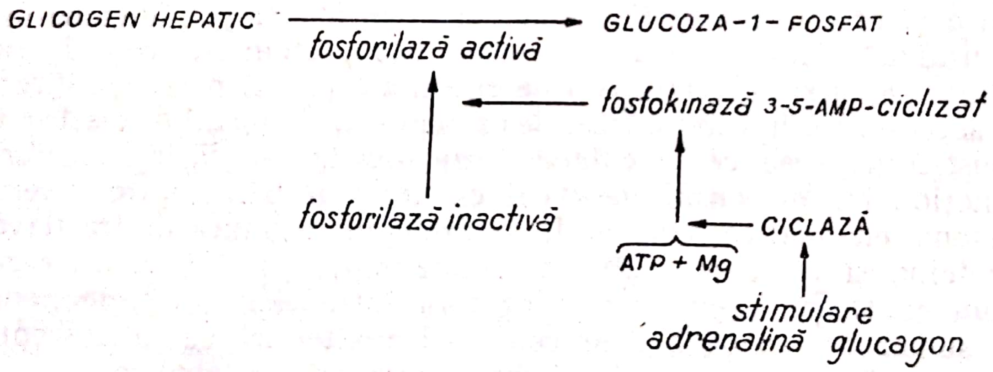


Figura 6. Glicogenoliza hepatică

enzimei cunoscute sub denumirea de Uridin-difosfo-glucozo-transferază (UDPG-glicogen-transferaza sau UDPG-sintetaza) care catalizează o reacție termodinamică foarte favorabilă pentru sinteza glicogenului (fig. 7) (6,32).

Coenzimele uridin-nucleotidice au un rol la fel de mare în ceea-ce privește metabolizarea galactozei spre glucoză.

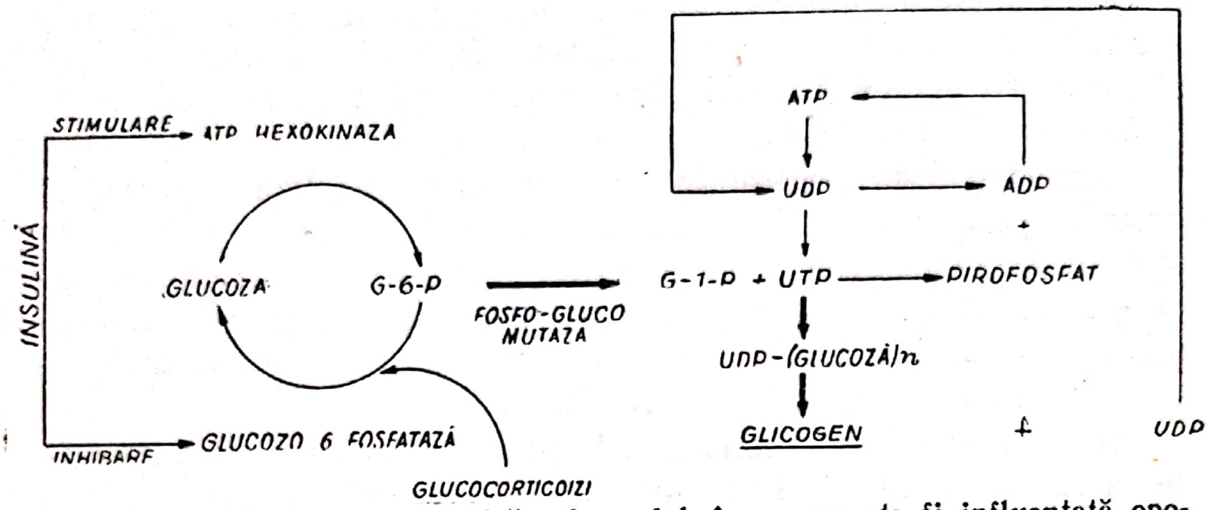


Figura 7. Glicogeneza hepatică și modul în care poate fi influențată opoterapic sau medicamentos

2. Ficatul și metabolizarea glucidelor în general

Metabolismul glicogenului nu este singura cale prin care celula hepatică intervine în economia glucidelor: glicoliza propriu-zisă este și ea una din activitățile sale importante. Înainte cu un deceniu o singură cale de glicoliză era cunoscută: glicoliza anaerobă studiată de Embden și Meyerhof (calea EM). În cursul acesteia dintr-o moleculă de glucoză rezultă două molecule de acid piruvic care va fi apoi oxidat în ciclul acizilor tricarboxilici descris de Krebs (24) (fig. 11). Prima fază a glicolizei realizate pe această cale produce doar puțină energie (fig. 8).

Sînt deja cîțiva ani de cînd se cunoaște încă o cale, așa zisa oxidare directă sau a shunt-ului hexozo-monofosfatic (HM) în

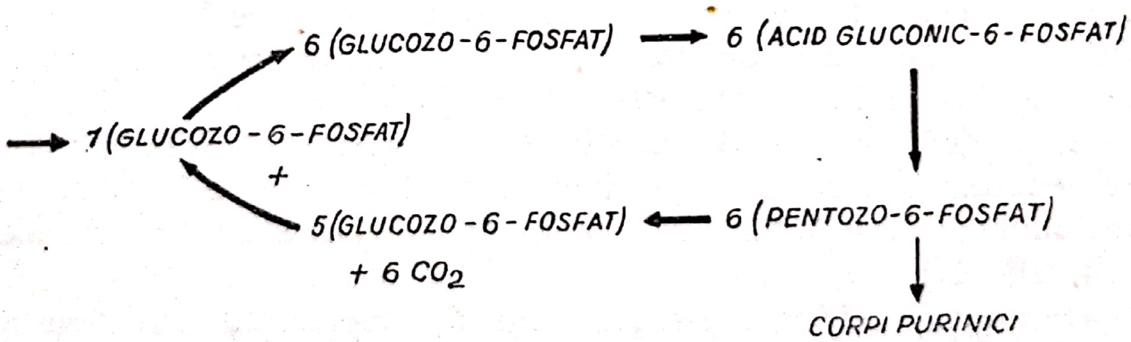


Figura 8. Circuitul oxidării directe sau al shunt-ului hexozo-monofosfatic (HM)

Scanned with OKEN Scanner

cursul căruia din șase molecule de glucoză rezultă șase molecule de CO_2 și cinci de glucoză.

Moleculele de glucozo-6-fosfat ce vor rezulta pe această cale vor fi la rîndul lor oxidate mai departe. În felul acesta din glucoză se formează mai puțin acid piruvic dar cantitatea de energie eliberată va fi mai mare.

Unii cercetători presupun că 80% din glicoliza hepatică se produce pe calea oxidării directe și numai în caz de înfometare sau de preponderență a alimentației grase se folosește cu precădere calea EM. Alții dau importanță mai ales căii glicolitice anaerobe, dar rolul căii HM în oxidarea glucozei este admis de către toți cei ce s-au ocupat cu această problemă.

În ceea ce privește consecințele practice ce derivă din cunoașterea rolului ficatului în metabolizarea glucozei sînt de subliniat cîteva momente din circuitul glicolizei și anume rolul deosebit de important pe care-l joacă *piridinnucleotizii*, derivați din nicotinamidă (Vitamina PP) în acest proces. Așa cum rezultă din figura 9 (46) bunul mers al reacțiilor de degradare a glucozei depinde în anumite puncte ale lor fie de prezența trifosfopiridinnucleotidului (TPN) fie de a difosfopiridinnucleotidului (DPN). Ei acționează oxidînd produșii intermediari, respectiv capturînd ionii de hidrogen de la un anumit substrat și transportîndu-i unui anumit acceptor care, în general, este un flavinnucleotid, respectiv un derivat al riboflavinei (Vitamina B-6) (56). Prin aceasta glicoliza se cuplează cu procesele de oxido-reducere generale (fig. 10) în cursul cărora se cîștigă energie sub formă de fosfat macroergic (adenintrifostat: ATP) și se obține ca produs final apa.

În medicația de protecție hepatică e de presupus deci că preparatele ce conțin substanțele din care organismul își formează enzimele necesare pentru folosirea glucozei — respectiv Vitamina PP, Vitamina B-2 și B-6 trebuie să li se rezerve un loc important. Bineînțeles că în această privință dozajul are o importanță deosebită, fiindcă, de exemplu, administrarea în exces de Nicotinamidă în hepatopatiile cu icter, pe lîngă efectele folositoare în domeniul metabolic, aduce după sine o creștere importantă a bilirubinemiei (15, 16, 17).

Formarea acidului piruvic (fig. 9) reprezintă un moment metabolic crucial unde se inseră o coenzimă de importanță deose-

bită, respectiv Coenzima A. În celula hepatică această coenzimă acţionează în sensul a două procese independente (24) (vezi fig. 9).

1. — Acid piruvic → Acetil-Coenzima A → Citrat → CO_2
(Ciclul Krebs)

2. — Acetat → Acetil-Coenzima-A → Acid gras
→ Colesterol endogen (fig. 9)
→ Corpi cetonici (fig. 17)

Primul din aceste procese utilizează Coenzima A pentru activarea extremităţii metilice a acidului acetic, cel de-al doilea

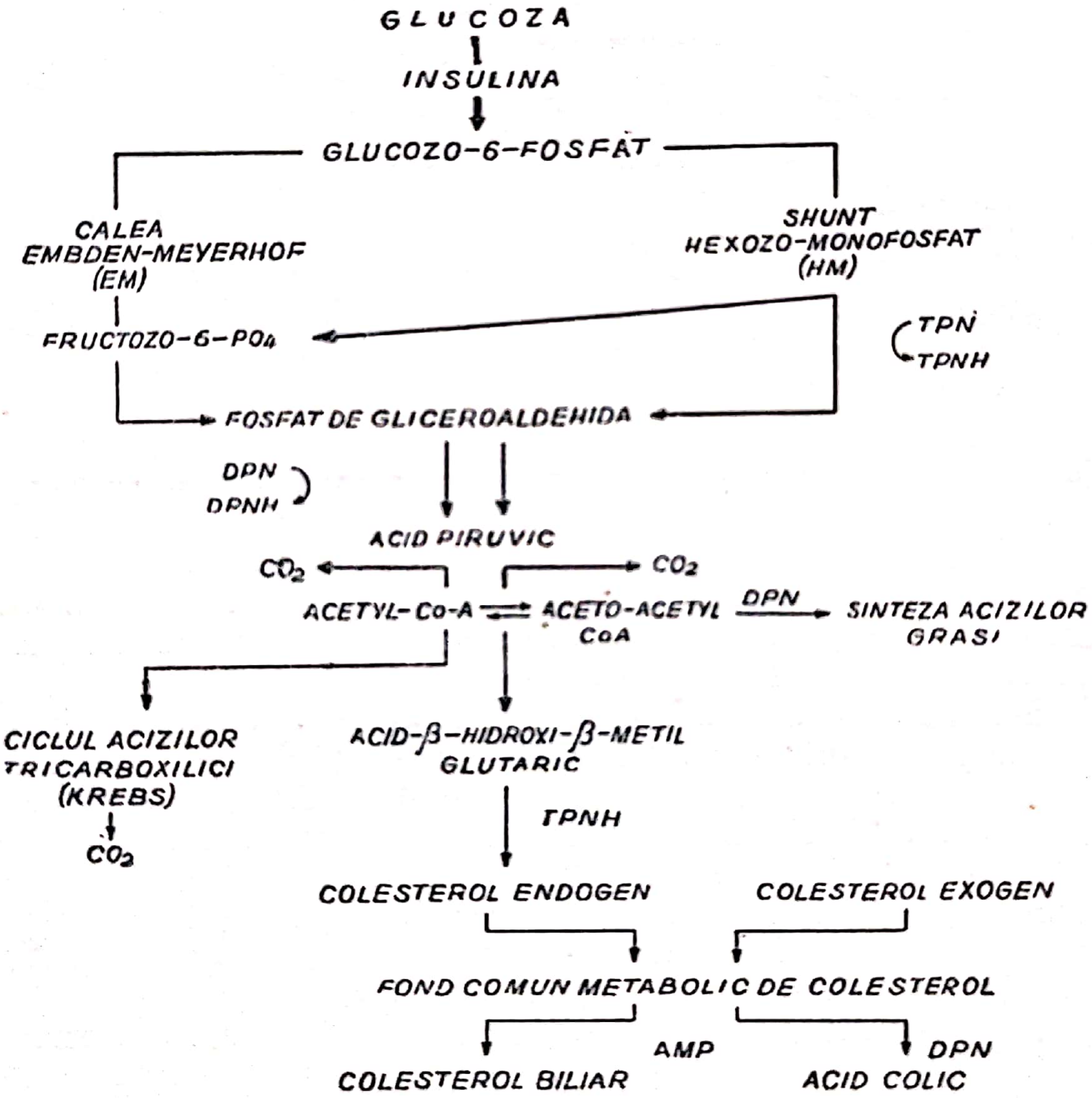


Figura 9. Cele două căi metabolice ale glucozei în ficat şi legătura lor cu piridinnucleotizii (DPN: difosfopiridinnucleotidul şi TPN: trifosfopiridinnucleotidul)

Scanned with OKEN Scanner

face uz de aceeaşi coenzimă în vederea activării grupării acide a acidului acetic (53).

Rolul coenzimei A în ficat nu se epuizează însă numai în metabolismul glucidic, la nivelul discutat aci. Ea este interesată direct şi în bunul mers al sistemului multicatalitic denumit ciclul aci-

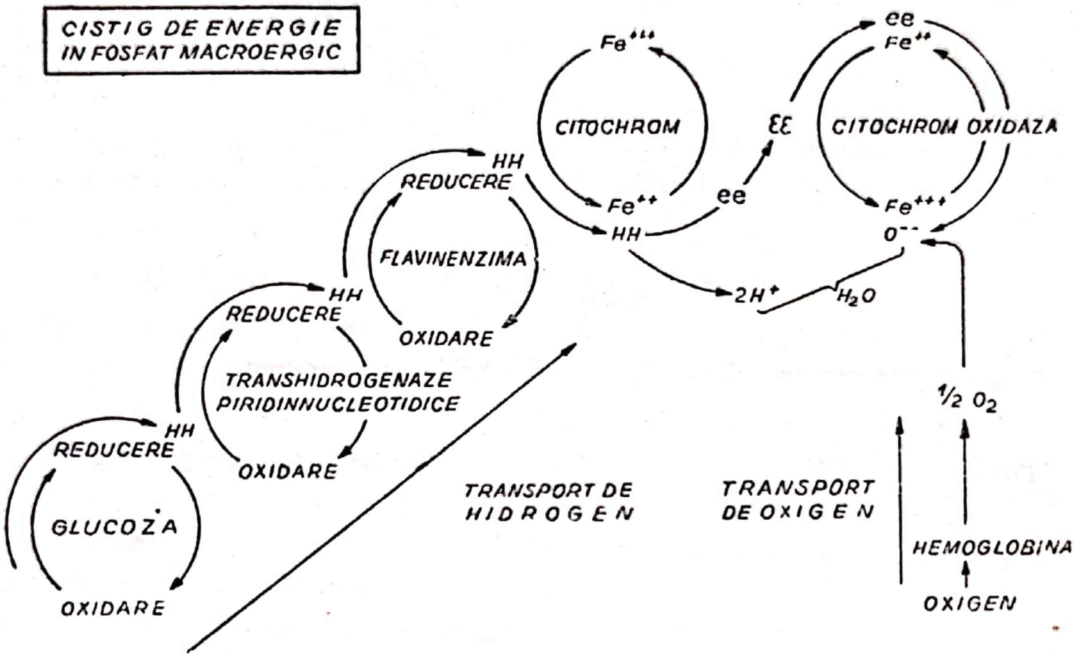


Figura. 10. Cuplarea glicolizei cu procesele de oxidoreducere. Formarea de fosfat bogat în energie (macroergic)

zilor tricarboxilici sau ciclul lui Krebs. Acesta reprezintă principala cale de producţie energetică aerobic din organism în general şi din ficat în mod particular.

S-a văzut mai sus că la un moment dat, în procesul de glicoliză, se ajunge la formarea Acetil-Coenzimei-A (Ac.Co.A). Acesta este momentul metabolic în care o parte din acetatul format intră în circuitul lui Krebs, al cărui sediu în celulele hepatice îl reprezintă mitocondriile (31, 69). Dar chiar în cursul acestui ciclu, formarea unui alt acyl-derivat de Coenzimă A, respectiv a succinil-coenzimei-A, va fi folosit la sinteza adenozintrifosfatului (ATP) deci la înmagazinarea de energie (9,56) (fig. 11).

Aşa zisa intumescenţă sau degenerescenţă tulbure precum şi unele aspecte vacuolare ale celulelor hepatice observate în afecţiunile de tip hepato-celular (52, 69) sînt datorite dezagregării mitocondriilor şi prin aceasta reducerii planului metabolic potenţial şi efectiv al acestui organ. S-a ridicat problema dacă le-

Scanned with OKEN Scanner

zarea în masă a mitocondriilor, respectiv paralizarea sistemelor lor enzimatice, nu stă la baza unora din comele hepatice în care examenul microscopic nu poate pune în evidență leziuni morfologice caracteristice (52). Ar fi vorba astfel de leziuni biochimice a căror reversibilitate este mai probabilă decît a leziunilor mor-

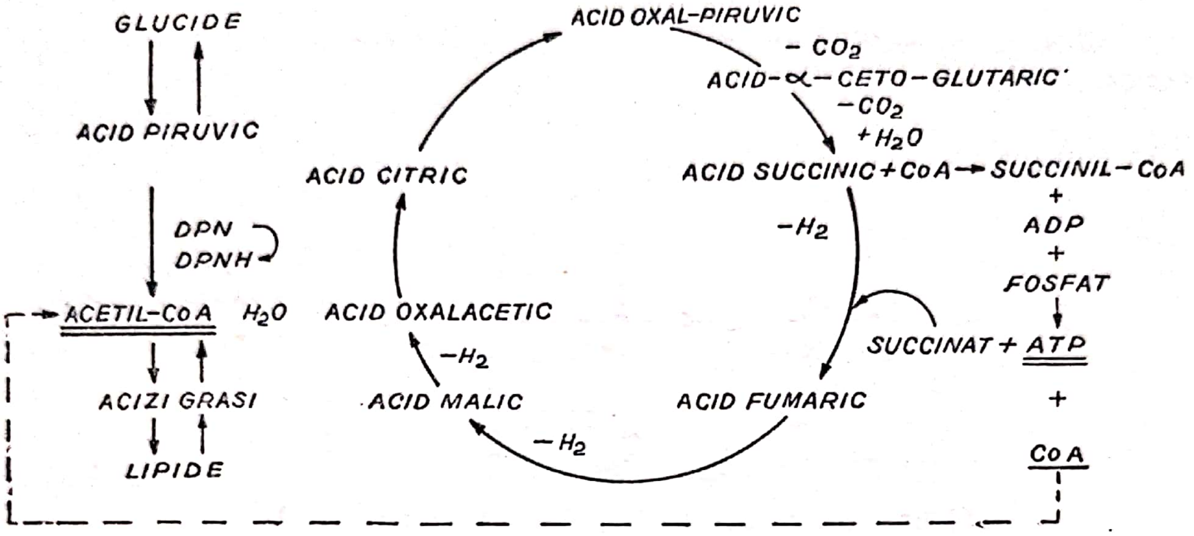


Figura 11. Rolul Coenzimei A în Ciclul Krebs și rapoartele acestuia cu formarea ATP și metabolismul glucidic și lipidic.

fologice grosolane, fiindcă ele sînt mai aproape de stadiul funcțional al unui organ. În legătură cu aceasta s-a căutat să se stabilească dacă în arsenalul terapeutic modern există posibilități reale de a proteja, medicamentos, integritatea mitocondriilor și prin aceasta bunul mers al proceselor metabolice ce au loc la nivelul lor. Se pare că unele preparate ce par să acționeze asupra membranelor fosfolipidice, de tipul Phenerganului (Alergan, Romergan etc.) protejează integritatea acestor organite celulare. (52).

Dacă aruncăm acum o privire asupra structurii Coenzimei-A (2) apar într-o lumină extrem de interesantă unele elemente ale medicației de protecție a celulei hepatice (2). S-a putut stabili că în compoziția chimică a Coenzimei-A intră, alături de o bază azotată purinică (adenina), riboză și acid fosforic, acidul pantotenic legat de cisteamină. Cu alte cuvinte Coenzima A ca și un număr de alte coenzime este un derivat nucleozidic al unei vitamine. Vitamina interesată aci, acidul pantotenic, este sub forma de pantoteină, denumire sub care se înțelege legătura susmenționată dintre el și cisteamină (2,9, 67).

Scanned with OKEN Scanner

Aruncînd acum o privire retrospectivă asupra perspectivelor de ordin practic ce se desprind din cele expuse asupra metabolismului glucidic la nivelul ficatului, rezultă că lanțul proceselor metabolice este sub controlul unor enzime derivate din factori vitaminici. Este de presupus că administrarea lor va reprezenta

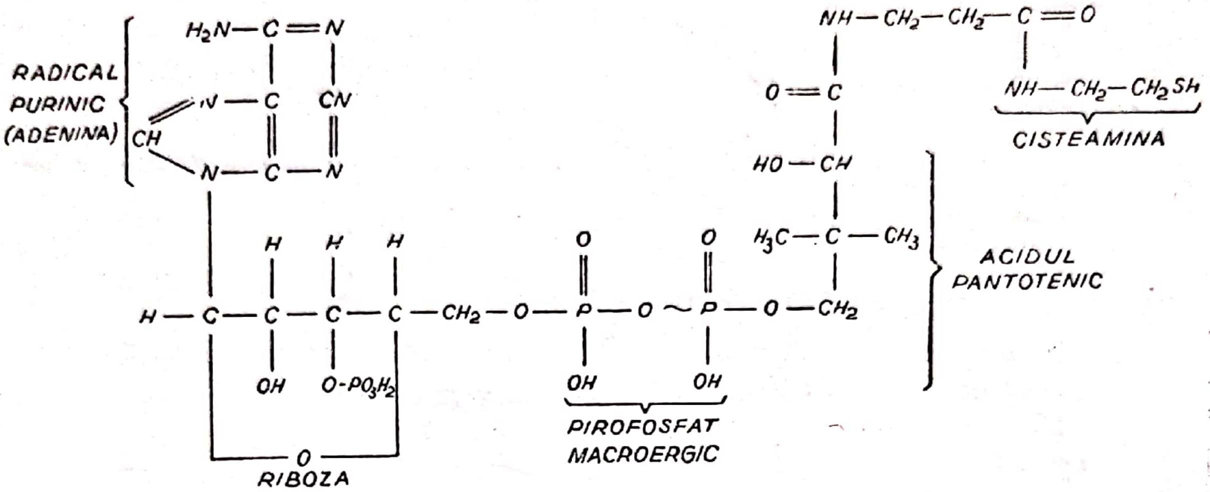


Figura 12. Structura complexă a coenzimei A

o modalitate de tratament substitutiv în unele deficiențe metabolice generale și hepatice. Pentru a nu mai reveni asupra celor spuse mai sus ne mărginim să spunem că administrarea de acid pantotenic în insuficiențele hepatice își are justificarea tocmai datorită intrării sale în componența Coenzimei-A, cu atît mai mult cu cît s-a putut constata, nu de mult, că aproape tot acidul pantotenic din organismul viu este încorporat sub această formă metabolic activă (2).

3. Ficatul și metabolismul lipidelor

Rolul ficatului în metabolismul substanțelor grase nu se mărginește numai la formarea, transformarea și eliminarea colesterolului despre care s-a vorbit mai sus (vezi subcapitolul Sărurile biliare și Colesterolul pag. 9). Celulele hepatice acționează și asupra substanțelor lipidice propriu zise, în special prin sinteza acizilor grași. Lipogeneza hepatică față de a celorlalte organe are un caracter predominant. Dacă ne referim la capacitatea de a forma grăsimi a țesutului gras în general, 40% din acizii grași sintetizați în corp provin din ficat (64). Intervenția ficatului în formarea de acizi grași are loc prin trei mecanisme diferite:

Scanned with OKEN Scanner

a) un sistem mitocondrial, care catalizează sinteza acizilor grași pe o cale inversă celei de oxidare a lor (32);
b) un sistem nemitocondrial care nu face apel la enzimele oxidării acizilor grași și
c) un alt sistem mitocondrial care folosește enzime și cofactori diferiți de cei utilizați în sistemul mitocondrial clasic (32).

Primul din aceste mecanisme duce la sinteza de acizi grași cu lanț carbonic scurt, al doilea și al treilea sistem duc ambele la formarea de acizi grași cu lanț lung de carboni.

Sistemul mitocondrial invers celui de oxidare a acizilor grași pornește de la unirea unei molecule de acetat cu coenzima-A pentru a forma Acetil-Coenzima-A. O serie de reacții aditive de oxidare și reducere, care folosesc sistemul catalitic DPN-DPNH, duc la sinteza unor acizi (34, 62) grași saturați (fig. 13). Este posibil ca într-un anumit moment metabolic al acestui lanț de reacții

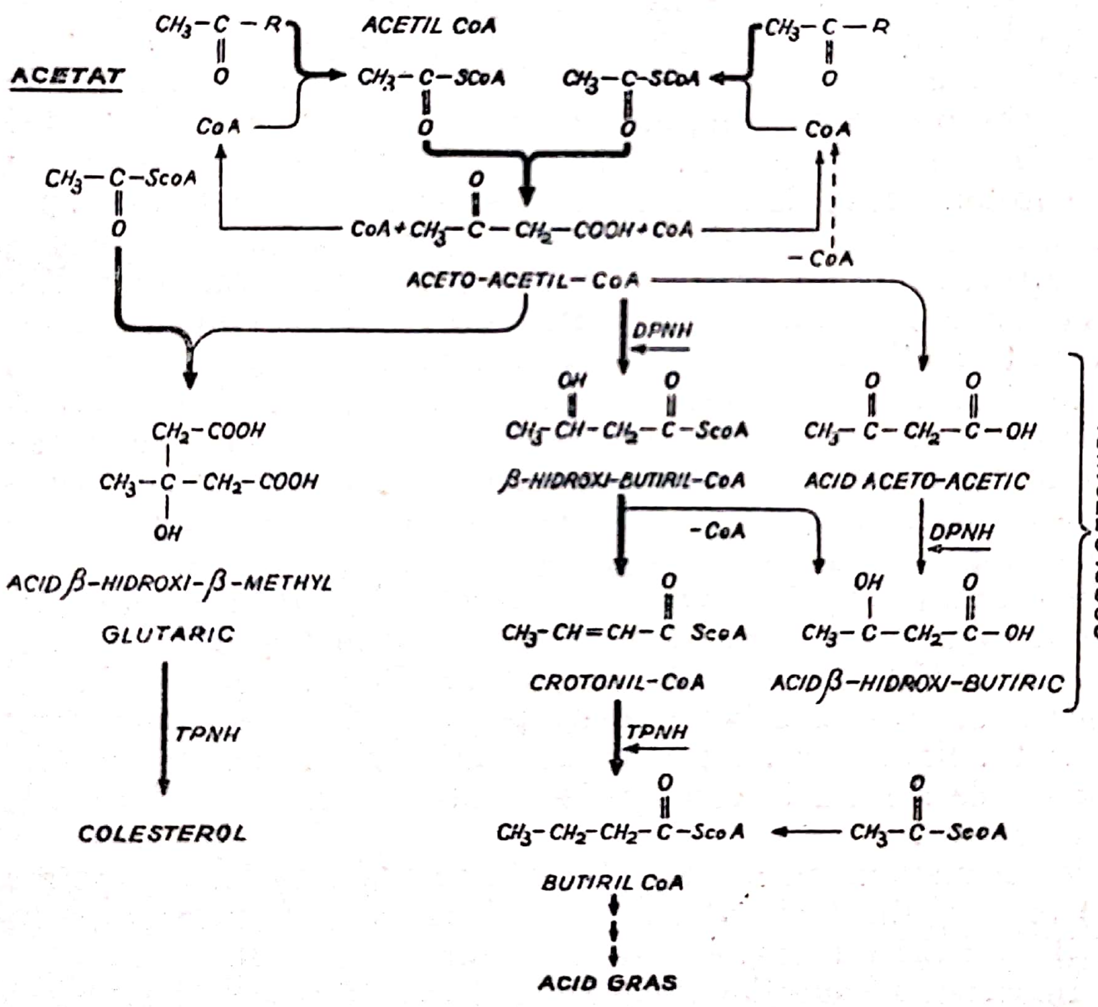


Figura 13. Sinteza acizilor grași, a colesterolului și a corpilor cetonici în ficat

Scanned with OKEN Scanner

să se producă procese care permit o sinteză mai rapidă a acizilor grași. El ar consta din scoaterea din mediu a aceto-acetyl-CoA formate. S-a demonstrat că ar fi vorba de un sistem fosforilant care face apel la ATP și trece printr-un stadiu intermediar de malonyl-CoA (38). În acest caz avem de a face cu cel de-al doilea mecanism mitocondrial care duce la sinteza acizilor grași cu lanț lung de carboni (38).

Sistemul nemitocondrial al sintezei de acizi grași este mai puțin bine lămurit. În orice caz rolul ficatului în metabolismul lipidelor nu se epuizează o dată cu formarea acizilor grași. Ei pot servi ca o sursă importantă de energie dacă sînt canalizați spre ciclul Krebs (fig. 11), dar nu mai puțin important este rolul lor în depozitarea energiei ca grăsimi neutre și în formarea lipidelor metabolic active de tipul fosfolipidelor. Această ultimă proprietate a acizilor grași are o deosebită importanță din punctul de vedere al tratamentului de protecție celulară hepatică, fiindcă fosfolipidele sînt, pe de o parte, componenți structurali importanți ai pereților celulelor și mitocondriilor, iar pe de altă parte, o dată formate, ele participă la oxidarea acizilor grași înșiși (27) și la transportul grăsimilor neutre spre periferie. De altfel fosfolipidele, datorită aceleași proprietăți care le face apte pentru transportul lipidelor neutre spre periferia corpului, reușesc să mențină în soluție grăsimile neutre în mediul intracelular (57).

Formarea fosfolipidelor în ficat, proces mult activat în icterele cu colostază (25) necesită intervenția unor compuși bogat energetici de tipul ATP, uridinfosfatului (UTP), derivați ai Coenzimei A cu acizii grași, precum și substanțe de tipul colinei sau mesoinositolului (vezi capitolul închinat proteinelor), cunoscuți sub denumirea de „factori lipotropi“ (39) cu o largă folosire în terapeutica hepatică protectoare (vezi fig. 14).

S-a crezut timp îndelungat că acțiunea lipotropă a colinei ar ține de capacitatea acestei substanțe de a furniza grupări metilice (grupările-CH_3) dar studiile cu mesoinositolul, arseno-colină și fosfocalcin, toate substanțe ce nu pot ceda CH_3, au demonstrat că efectul lipotropic nu ține de aceasta ci de capacitatea acestor compuși de a intra în compoziția fosfolipidelor, de a colabora la formarea lor.

Rolul metioninei, o altă substanță reputată ca factor lipotrop (39) ar fi indirect și datorit faptului că ea ar furniza grupările metilice (-CH_3) necesare sintezei colinei (fig. 14).

Importanța factorilor lipotropi în terapeutica hepatică rezultă din observația anatomo-patologilor după care ficatul care în mod

Scanned with OKEN Scanner

normal conţine doar 3—4% grăsimi (8), în condiţii patologice suferă o adevărată încărcare cu grăsimi neutre, în timp ce cantitatea de fosfatide se menţine nemodificată. Localizarea acestor grăsimi se face atît în celulele parenchimatoase cît şi în celulele sistemului reticulo-endotelial hepatic, celulele zise ale lui Kupffer. În unele afecţiuni, cum este de exemplu diabetul zaharat şi ficatul de stază acumularea intracelulară de grăsimi a fost găsită chiar mai mare în celulele Kupffer decît în cele ale parenchimului

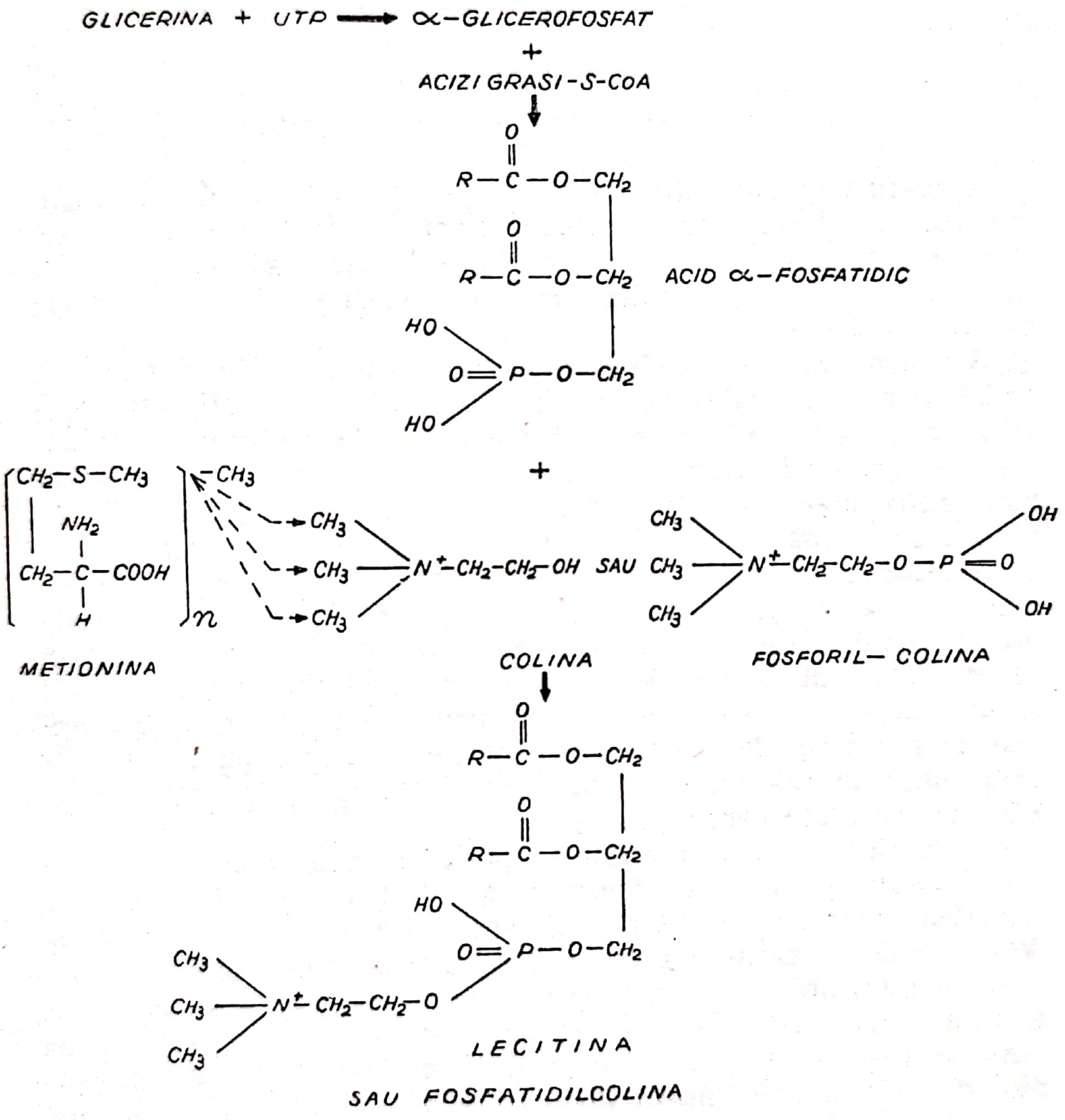


Figura 14. Formarea fosfolipidelor şi rolul factorilor lipotropi

hepatic (42). Cauza biochimică a acestei manifestări patologice ar consta (19) din disocierea dintre procesele de oxidare și cele de fosforilare în care, după cum s-a văzut (fig. 14) colina are un rol din cele mai importante. Intregul proces trebuie pus în legătură cu alterările structurale mitocondriale. În felul acesta administrarea de substanțe cu acțiune lipotropică ar constitui o măsură de protejare a parenchimului hepatic atît împotriva unor alterări ale acestor organite deosebit de importante în funcțiunea hepatică cît și în împiedicarea sufocării celulelor prin supraîncărcare cu grăsime.

4. Ficatul și metabolismul substanțelor proteinice

Aproximativ 50% din metabolismul proteinelor din întregul organism se desfășoară la nivelul ficatului (60), organ în care „circuitul metabolic" („turnover") proteic este cel mai mare și care este responsabil de sinteza celei mai mari părți din proteinele plasmatice.

S-a comparat ficatul (34) cu o adevărată uzină în care acizii aminați sosiți pe calea venei porte și rezultați din digestia proteinelor alimentare sînt supuși reacțiilor de desaminare (îndepărtarea grupării aminice caracteristice), transaminare (îndepărtarea cu cedarea unui alt acid a grupării aminice), decarboxilarea (pierderea grupării -COOH, caracteristică acizilor organici) și transmetilare (pierderea cu transferul consecutiv a grupării metilice, $-CH_3$, de pe un acid aminat la o altă substanță ca de exemplu în fig. 14 între Metionină și Colină). În felul acesta celula hepatică este atît locul de degradare a substanțelor proteice cît și locul de sinteză a lor. S-a putut calcula că 1 g de ficat asigură sinteza a 1,5 mg de proteină pe oră sau transpus pe 24 ore, ficatul unui individ adult normal ar sintetiza 1,3 g proteine pe kilogram-greutate corporală.

Acțiunea catabolică a celulei hepatice asupra acizilor aminați ce-i sînt aduși pe calea venei porte de la intestin, este multilaterală:

a) Cea mai mare parte din acizii aminați este supusă procesului desaminării și ficatul este organul în care această reacție are loc cu preponderență (60). Prin aceasta acizii aminați sînt transformați în acizi grași și metabolizați în continuare cu ajutorul Flavin-adenin-nucleotidului (derivat al Vitaminei B-2) pînă la stadiul de acid piruvic, punct din care ei pot fi arși în continuare în ciclul acizilor tricarboxilici (Ciclul Krebs) (fig. 11) sau

resturile lor, pot fi dirijate spre sinteza altor acizi grași, a colesterolului (fig. 9,13) sau spre procesul de gliconeogeneză hepatică (fig. 7).

Desaminarea nu este o cale obligatorie pentru toți acizii aminați ce ajung la ficat. Doar puțin din acizii aminați: treonina, valina, leucina și izoleucina nu au altă posibilitate catabolică. Restul acizilor aminați sînt catabolizați în mod variabil după nevoile funcționale de moment și în raport cu posibilitățile ce le imprimă însăși structura lor (65).

Grupările de amoniac eliberate prin procesul de desaminare vor fi transformate de către ficat în uree (24). Pentru aceasta amoniacul (NH_3) împreună cu CO_2, prin pierderea unei molecule de apă, transformă acidul aminat *ornitina* în acidul aminat citrulina (fig. 15).

Aceasta la rîndul său adiționează o nouă moleculă de amoniac și se ajunge astfel la arginină care sub influența enzimei „arginaza" eliberează din nou ornitina împreună cu o moleculă de uree (65) (fig. 15).

Acțiunea celulei hepatice în procesul de desaminare și formare a ureei, mult studiată mai ales în ultimii douăzeci de ani, prezintă un deosebit interes practic în patologia și terapia de protecție hepatică. S-a putut demonstra că în cursul comei hepatice formarea de uree este perturbată în timp ce procesul de desaminare a acizilor aminați respectiv eliberarea de amoniac se continuă. În același timp rezorbția de amoniac din intestin în asemenea stări este deseori crescută. Rezultatul este apariția unei hiperamoniemii, despre care s-a crezut mult timp că este singura responsabilă de simptomatologia comei hepatice (24). Se pare că organismul are rezerve restrînse de Arginină fapt care limitează capacitatea de sinteză a ureii pe cale ornitină-citrulină-arginină. De aceea, nu de mult s-a propus administrarea de arginină la precomatoși și chiar în cursul comelor hepatice (24, 60). Asupra eficienței acestui tratament nu se poate lua încă o poziție definitivă el fiind abia la începutul aplicării sale.

O variantă metabolică a procesului de desaminare este trecerea grupării aminice ($-NH_2$) de la un anumit acid aminat, respectiv de la acidul glutamic sau aspartic, în cele mai multe cazuri, la un ceto-acid cum ar fi de exemplu acidul piruvic. Acesta din urmă se va transforma prin aceasta într-un acid aminat — în cazul menționat alanina — care va suferi mai departe fie procesul de desaminare ca orice alt acid aminat fie va intra în sinteza unei noi proteine. Acidul donator de grupare aminică se transformă

într-un acid cetonic: acidul glutamic devine acidul alfa-ceto-glutaric care este un component al ciclului metabolic al lui Krebs, sau va duce la formarea acidului oxalo-acetic care şi el se inseră în circuitul acizilor tricarboxilici (vezi fig. 11, 15).

În afară de căile deja studiate mai sus acizii glutamic şi asparaginic pot duce pe o cale diferită de a circuitului ornitină-citrulină-arginină la formarea de uree. (fig. 15). Această constataer

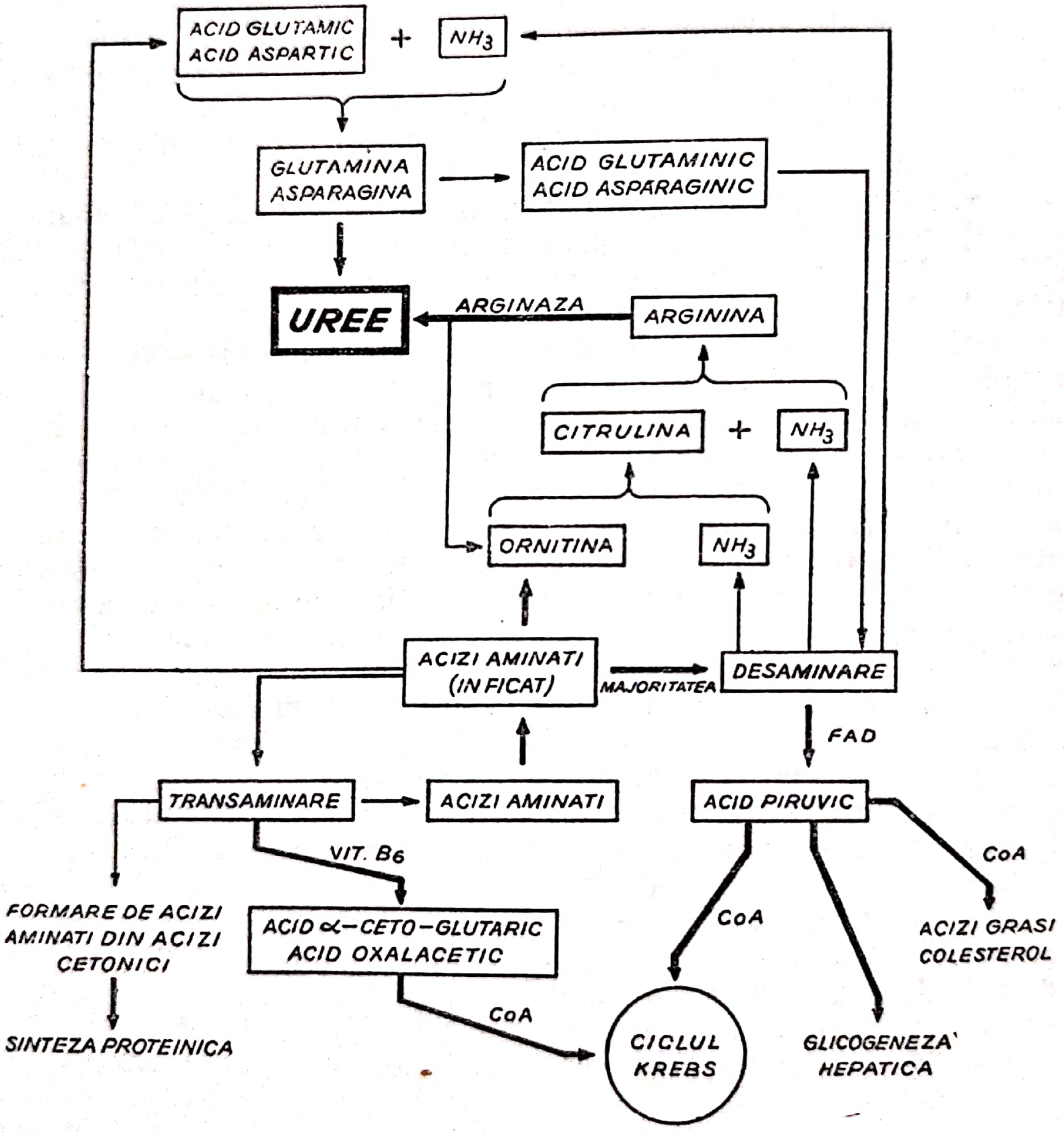


Figura 15. Ureopoeza hepatică prin ciclul argininic şi al glutaminei. Rapoartele metabolice ale desaminării şi transaminării hepatice

a dus și ea la anumite atitudini terapeutice. S-a propus ca în coma hepatică, în care se presupune că există o lipsă de acid glutamic, să se utilizeze această substanță ca mijloc de tratament. Rezultatele obținute prin acest procedeu sînt însă trecătoare deși se sconta și o acțiune a acidului glutamic la nivelul sistemului nervos unde el ar ridica inhibiția ce există în calea de oxidare a glucozei, inhibiție care ar fi condiționată de excesul de glutamină (24, 60).

b) În afară de acțiunile de desaminare și transaminare cu corolarul lor ureogeneza, ficatul mai participă la metabolizarea acizilor aminați prin acțiunea de decarboxilare și transmetilare. Primul din aceste procese interesează în special acidul aminat „histidina", ceea ce duce la formarea de „histamină", cel de-al doilea face uz mai ales de metionină ca donator al grupei metilice ($-CH_3$) și duce la formarea unor compuși cu mare importanță biologică în organism: creatina, colina și adrenalina.

Singurul din acești produși care pare să aibă importanță în terapia de protecție a celulei hepatice este colina, al cărei rol a fost deja subliniat atunci cînd s-a vorbit despre formarea fosfolipidelor și factorilor ziși lipotropi.

Este important de subliniat, în acest punct, faptul că dacă metionina, datorită procesului de transmetilare, este un factor lipotrop indirect, ea este, în același timp, acidul aminat cel mai greu de metabolizat de către celula hepatică (60) și în afecțiunile hepatice tulburarea metabolismului metioninei este una din manifestările cele mai pregnante. Se știe că în numeroase afecțiuni hepatice se constată o hiperaminoacidemie cu hiperaminoacidurie, ceea ce denotă, în general, existența unui proces hepatic evolutiv. Administrarea metioninei în asemenea stări, în dorința de a profita de efectul său lipotrop „de protecție hepatică" se poate solda, de fapt, cu agravarea stării bolnavului și împingerea sa spre coma hepatică. Aceste efecte nefavorabile ale metioninei ar ține și de formarea de mercaptani din metionină sub influența florei microbiene intestinale (51), dar chiar dacă acest fenomen ar putea fi combătut prin administrarea concomitentă de cloramfenicol, un surplus de metionină la o aminoacidemie deja crescută, nu poate constitui un ajutor adus unui ficat deja deficitar din punct de vedere funcțional.

Acțiunea de sinteză a substanțelor proteice, la nivelul ficatului, despre a cărei valoare cantitativă am avut ocazia să vorbim mai sus (pag. 24—25) este un proces a cărui descifrare este încă în curs. Există însă o serie de jaloane care permit să se întrevadă actual-

mente mersul general al fenomenului, deşi numeroase amănunte scapă încă cercetătorului.

Trei din organele celulei hepatice participă la sinteza proteinelor: nucleul, mitocondriile şi microsomii sau ribosomii. Dacă, în general, se ştie ce este nucleul şi mitocondria, asupra microsomilor cei ce nu sînt familiarizaţi cu datele microscopiei electronice, au, desigur, nevoie de unele precizări. Este vorba de formaţiuni submicroscopice din citoplasmă de formă şi dimensiuni variate. Ele constituie cam 15—20% din greutatea uscată a întregii celule, sînt formate din acid ribonucleic (ARN) unit cu fosfolipide şi spre deosebire de mitocondrii sînt sărace în enzime. Cu toate acestea microsomii sînt *sediul de sinteză a proteinelor*, activitatea ce reprezintă funcţiunea lor principală (54).

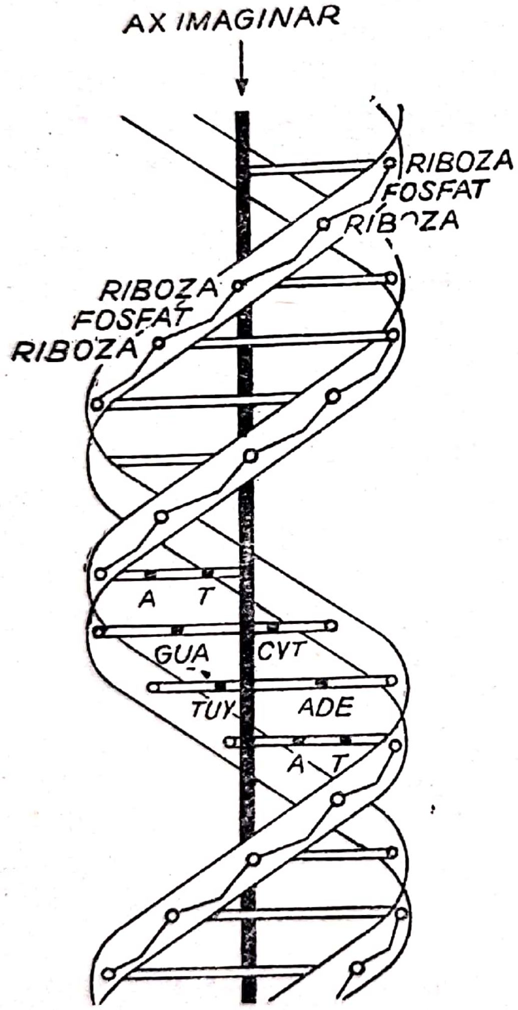


Figura 16. Structura moleculei de DNA (după WATSON şi CRICK

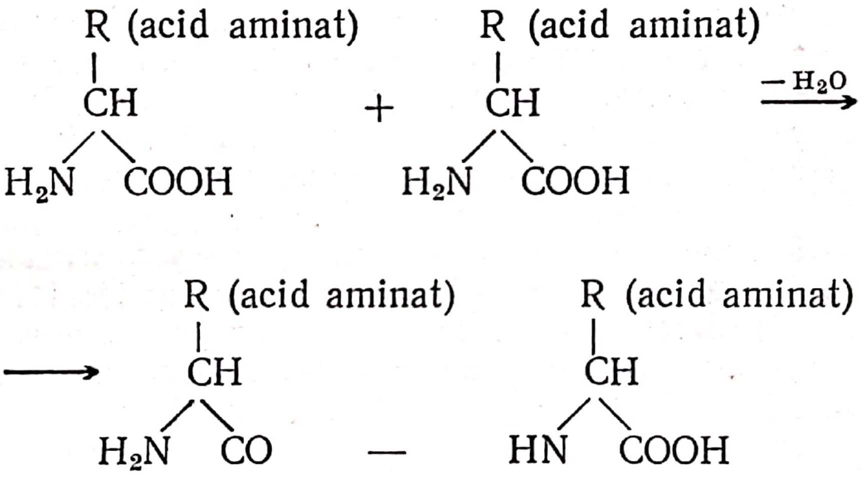
Care este participarea celorlalte organe celulare la biosinteza proteică?

Nucleul celulei conţine acidul desoxiribonucleic (ADN), un polimer cu lanţ lung constituit din două spirale paralele, ce se învîrtesc în jurul unui ax imaginar, ca o scară în spirală (fig. 16). Cele două margini ale acestei scări, care ar mai putea fi comparată cu o scară de frînghie, sînt lanţuri în care alternează cu regularitate o moleculă de desoxiriboză (în figură „riboza“) — un glucid — şi una de fosfat. Fiecare din treptele acestei scări e formată dintr-o pereche de baze purinice (adenină sau guanină, notate în fig. 16 cu A, ADE sau GUA) sau pirimidinice (citozina şi timina notate în fig. 16 cu CYT şi T sau THY). Secvenţa exactă a acestor baze este greu de precizat deocamdată dar ea constituie un adevărat „cod“ genetic prin care se transmite informaţia genetică ereditară (35) Acidul desoxiribonucleic (ADN) este legat la o moleculă proteinică de natură enzi-

matică împreună cu care constituie „gena“ (54). Prin codul său ADN este modelul după care se va efectua sinteza proteinică în organism.

Informaţia despre felul în care vor trebui să se sintetizeze moleculele proteice, „tiparul“ lor, va fi transmis microsomilor cu ajutorul unui alt compus, acidul ribonucleic (ARN). Structura ARN este mai puţin cunoscută încă dar se ştie că desoxiriboza din ADN este înlocuită în ARN prin riboză, iar Timina prin altă bază pirimidinică uracilul (35). Molecula acestui *mesager* este mai mică decît a ADN. Ea străbate membrana nucleului şi ajunsă în citoplasmă la nivelul microsomilor, constituie „tiparul“ după modelul căruia se va constitui molecula de proteină.

Formarea legăturilor peptidice:

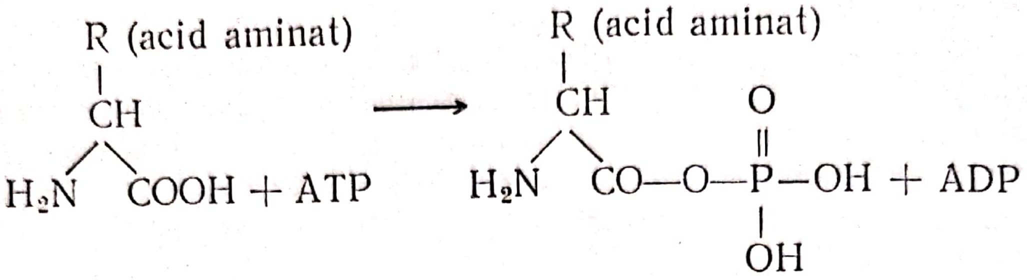


Punctul terminal al sintezei substanţelor proteice, presupune activarea, structurală şi energetică, a acizilor aminaţi, fenomen care are loc în mitocondrii. Un rol important revine, din acest punct de vedere, activităţii de transaminare (fig. 15) a celulelor hepatice. Enzima care permite acest schimb de grupări aminice ($—NH_2$) între acizii aminaţi şi acizii cetonici, a fost identificat ca fiind un derivat al vitaminei B-6 (Piridoxina), respectiv *piridoxal-fosfatul*. Reacţiile de transaminare sînt numeroase şi există un anumit tip de transaminare pentru fiecare acid aminat.

Acizii aminaţi astfel formaţi sînt apoi activaţi atît la nivelul grupării aminice cît şi la cea carboxilică. Activarea grupării car-

Scanned with OKEN Scanner

boxilice se realizează cu ajutorul unui radical fosforic macroergic (adeniltrifosfatul — ATP):



Mecanismul activării grupării aminice nu este încă întru totul cunoscut. Se pare că el depinde, pe lîngă intervenţia Coenzimei A, de acţiunea unor peptidaze şi a piridoxalfosfatului (54).

După ce activarea a avut loc, acizii aminaţi părăsesc mitocondria cu ajutorul unei alte molecule de acid desoxi-ribo-nucleic (ARN) zis de „transfer“ care are o dimensiune relativ mică faţă de ARN mesager şi ADN-ul nuclear, (36) şi nu este sub formă de particule ca aceştia. Pentru fiecare din acizii aminaţi cunoscuţi există cel puţin un ARN de transfer şi legătura dintre cei doi acizi se face la nivelul ribozei adeninei terminale.

Ajuns la microsomi (ribosomi) ARN de transfer, interacţionează cu ARN mesager şi pe tiparul acestuia se vor forma legăturile peptidice ale noii proteine, alinierea acizilor aminaţi făcîndu-se după secvenţa dorită (36). Dacă un singur acid aminat necesar sintezei unei anumite proteine lipseşte, sinteza nu poate avea loc. Acest acid aminat care lipseşte este denumit „factor limitant“ al sintezei proteice (34).

Noua moleculă proteică se separă apoi de ribosomi şi îşi ia forma definitivă — liniară sau plicaturată — urmîndu-şi destinul pentru care a fost sintetizată.

În mecanismul de sinteză din ficat, pare să aibă preponderenţă sinteza proteinelor plasmatice. În condiţiile neprielnice, proteinele tisulare sînt degradate şi din ele se sintetizează proteinele circulante (55).

După această scurtă trecere în revistă a modului în care ficatul participă la sinteza proteinelor se pot ridica unele probleme de ordin terapeutic interesante: în ce măsură preparatele utilizate actualmente în terapeutica hepatotropă pot aduce un aport pozitiv fenomenului de biosinteză proteinică? Studiile în această direcţie au arătat că ficatul conţine în proporţie echilibrată şi chiar sub forma lor activă, toţi acizii aminaţi esenţiali, astfel

Scanned with OKEN Scanner

încît preparatele opoterapice joacă un mare rol prin eliminarea „factorului limitat“ eventual în sinteza proteinică. Permiţînd o bună sinteză proteinică, respectiv o bună sinteză de enzime, fiindcă marea majortate a proteinelor din celulele hepatice şi din celule în general — intră în componenţa unor enzime, preparatele de acest tip constituie un veritabil tratament de „protecţie hepatică“.

Dar alături de această proprietate substitutivă a unui eventual „factor limitant“ al sintezei proteice, ficatul este şi organul cel mai bogat în vitaminele din complexul B (7) şi este, în special, una din principalele surse de vitamina B-6 (piridoxina) al cărei rol important în activarea acizilor aminaţi am avut ocazia să-l subliniem. De altfel dacă examinăm rolul pe care-l joacă vitaminele hidrosolubile ale grupului B în activitatea celulelor hepatice, aplicarea extractelor totale de ficat sau a hidrolizatelor de ţesut hepatic, îşi găseşte din plin justificarea pentru influenţarea aproape a tuturor funcţiunilor metabolice şi specifice ale ficatului.

B. *Ficatul şi hormonii*

Funcţiunea de conjugare pe care o exercită celulele din ficat a fost pomenită deja în capitolul referitor la formarea şi conjugarea pigmenţilor biliari. Aceeaşi acţiune o exercită ficatul faţă de 17-hidroxicorticoizi care sînt supuşi unei conjugări cu acidul glucuronic sau acidul sulfuric (12), formă sub care ei pot fi eliminaţi în urină. S-a observat că în bolile hepatocelulare severe 17-hidroxicorticoizii sînt îndepărtaţi mai lent din circulaţie.

Bolnavii de hepatită prezintă, uneori, la apogeul bolii lor, o creştere trecătoare a excreţiei de aldosteron, dar, în general, indivizii cu afecţiuni hepatice cronice au nivele mai ridicate de aldosteron în organism decît pacienţii care prezintă edeme datorite altor cauze decît afectarea ficatului. S-ar putea datora aceasta unei scăderi a capacităţii ficatului de a inactiva hormonul (37) deşi ar putea fi în cauză şi un deficit al mecanismelor normale care inhibă secreţia excesivă de aldosteron (12). De altfel efectul favorabil al tratamentului cortisonic în unele hepatite cronice cu retenţie hidrică pare să pledeze în sensul ultimei ipoteze (66).

Tot ficatului îi revine rolul reglării cantităţii de hormoni tiroidieni în circulaţie. Această funcţie şi-o îndeplineşte tot prin capacitatea sa de a produce glucuronoconjugări şi sulfoconjugări dar şi prin posibilitatea ce o are de a elimina aceşti hormoni prin bilă (12).

Tabelul 1

IMPORTANŢA VITAMINELOR DIN GRUPUL B ÎN ACTIVITATEA FICATULUI

Vitamina	*Factor activ derivat*	*Mod de formare*	*Funcţiunea îndeplinită în celula hepatică*
B-1 (Thimina)	Thiamin-pirofosfatul Piruvat-oxidaza	+ATP + Mg^{++} +ATP+acidul tioctic	Decarboxilarea acizilor cetonici Decarboxilarea acidului piruvic şi α-cetoglutaric
B-6 (piridoxina)	Piridoxal-fosfat	+ATP—H_2	Transaminare Decarboxilarea acizilor aminaţi
B-2 (riboflavina, lactoflavina)	FMN (flavin-mono nucleotid) FAD (flavin-adenin dinucleotid)	+PO_4H_3 PO_4H_3+adenina	Transportor de H în procesele de oxidoreducere celulară
Acid pantotenic	Coenzima-A	+cysteamina +fosfo-adeninnucleotid	Sinteza şi degradarea acizilor graşi Sinteza colesterolului Degradarea glucidelor şi sinteza lor Activarea acizilor aminaţi şi sinteza proteică
Acid para-amino benzoic	Acid folic	+6-oxy-2-aminopteridin+ acid glutamic	Transmetilare Sinteza de timină şi de ADN Transformilare
B-12 (cobalamina)	Cyanocobalamina	+CN	Rol anabolic
PP (amida acidului nicotinic)	Codehidraza I Codehidraza II (DPN şi TPN)	+ADP +ATP	Transhidrogenaze aerobii

Scanned with OKEN Scanner

Dintre estrogeni, o parte sînt inactivaţi în ficat şi eliminaţi în bilă (33). Ginecomastia ce apare în unele insuficienţe hepatice cronice este un indiciu al deficitului acestei activităţi a parenchimului hepatic.

Consecinţele de ordin terapeutic ce pot rezulta din consideraţiile referitoare la acţiunea ficatului asupra unora din hormoni, se pot formula astfel:

a) este utilă administrarea de inhibitori ai secreţiei de aldosteron (glucocorticoizi) de natură hormonală sau de inhibitori de natură sintetică (spirolactone) în cursul hepatitelor cronice cu retenţie hidrică. În felul acesta se poate obţine o creştere a diurezei şi o deshidratare progresivă;

b) administrarea hormonilor tiroidieni şi a estrogenilor este contraindicată în orice afecţiuni hepatice şi în special în hepatitele cronice.

C. *Ficatul şi unele vitamine*

Vitaminele hidrosolubile, mai ales cele din grupul B, reprezintă factori care asigură şi reglează funcţiile metabolice ale ficatului.

Vitaminele liposolubile A, D, E, K prezintă o mică eliminare prin căile biliare. Ele se supun unui adevărat circuit entero-hepatic, întrucît, o dată ajunse în intestin, ele sînt resorbite sub influenţa acizilor biliari. Cu ajutorul vitaminei K-1 şi K-3 marcate s-a putut pune în evidenţă în mod indiscutabil existenţa acestui circuit entero-hepatic al vitaminelor liposolubile. Acelaşi circuit s-a putut demonstra în ceea ce priveşte Vitamina B-12 care este depozitată în cantităţi importante în parenchimul hepatic (33).

Este interesant de amintit aci legătura cu circuitele enterohepatice ale unor substanţe folosite în practica medicală. Existenţa unui circuit de acest tip a fost demonstrată pentru unele sulfamide ca trisulfamida şi neoxazolul industriei noastre chimico-farmaceutice. Observaţii asemănătoare s-au putut face cu privire la aureociclină şi cloramfenicol (33) precum şi pentru digitoxină, care din punct de vedere chimic se aseamănă cu acizii biliari şi colesterina. În sfîrşit unele preparate iodate utilizate în diagnosticul radiologic al căilor biliare (Ex. Coletrastul industriei noastre farmaceutice) sînt supuse unei circulaţii entero-hepatice similare, astfel încît în zilele următoare unei colecistografii imaginea veziculei poate fi urmărită încă cu succes.

Scanned with OKEN Scanner

BIBLIOGRAFIE

1. ALBOT G., POILLEUX F. — *Les ictères* — Masson & Co. Paris 1962, p. 138
2. BADDILEY J. — *The structure of Coenzyme* A. — Advances in Enzymology 1955 p. 1
3. BAETGEN D. — *Ergebnisse der Behandlung der Hepatitis epidemica im Kindesalter mit hohen Dosen Ascorbinsäure.* Med. Wochenschrift (All). 1961 vol. 15 no. 1 p. 30—36
4. BASTENIE P. A. — *Cortisone et foie. Hypothèse sur le mécanisme thérapeutique de la cortisone dans l'insuffisance hépatique.* — Acta gastro-enterologica belgica 1955 vol. XVIII no. 1 p. 25
5. BAUR H., STAUB H. — *Hepatitistherapie mit Ascorbinsäureinfusionen. Vergleich mit anderen Therapien.* — J. Suisse Med. 1954 no. 84 p. 595—597
6. BAZIN S., DEALAUNAY A. — *Le métabolisme des mucopolysaccharides.* — Biologie médicale 1959 vol. XLVIII no. 4 p. 351—441.
7. BERNHARD H., GAJDOS A. — *Les fonctions hépatiques.* — Paris Masson & Co. anul 1952
8. BERNHARD K. — *Zur Physiopathologie der Lipide.* — Schw. med. Wsch. 1960, vol. 90, no. 50 p. 1439
9. BERSIN TH. — *Kurzes Lehrbuch der Enzymologie.* — Akad. Verlagsgesel-schaft Geest u. Partig K. G. Leipzig 1954 p. 283
10. BEST C., TYLOR N. — *Bazele fiziologice ale patologiei medicale.* — Editura medicală București 1960
11. BIZARD G., PARIS J. — *Cholérèse et cholérétiques.* — Rev. Internat. d'Hépatologie 1957 vol. VII no. 4 p. 437—492
12. BOLLMAN J. L. — *Liver* — Annual Rev. of. Physiology 1961 vol. 23 p. 183—206

13 BOREL C., FREI J., VANNOTTI A. — *Vitamine B-12 et métabolisme protidique.* — Schw. med. Wsch. 1959 An. 89 no. 1 p. 13

14. BÜRGER M. — *Pathologische Physiologie*, 1958 VEB Georg Thieme Leipzig p. 541—543.

15 CÂMPEANU S., CÂMPEANU L. — *Ein neues Verfahren der hepatischen „Clearance" gegenüber endogenem Bilirubin.* — Munch. Med Wsch. 1960 an. 102 no. 4 p. 169

16. CÂMPEANU S., CÂMPEANU L. — *Betrachtungen über die hepatische „Clearance" mit endogenem Bilirubin* (HCEB). — Zeitschrifft f.d. ges. Inn. Med. 1961 an. 16 no. 4 p. 182

17. CÂMPEANU S., CÂMPEANU L. — *Eine einfache Methode der hepatischen „Clearance" mit endogenem Bilirubin.* — Zeitschrift f.d. ges. Inn. Med. 1962 an. 17 no. 23 p. 1073
18 CAUCHIE CH. — *Cortisone et foie. Observations cliniques.* — Acta gastro-enterologica belgica 1955 vol. XVIII no. 1 p. 32.
19. CIARANFI E., FONNESU A. — *Patologia cellulare epatiche.* — Recenti progressi in medicine 1957 vol. XXII no. 6 p. 433—455
20. CIARANFI E. — *Sintesi proteica nel fegato in diverse condizioni patologiche.* — *Atti del VI Congresso della Salute.* — Ferrara 23—24 maggio 1959
21. COSSEL L. — *Über den Submikroskopischen Zusamenhang der interzellulären Räume und Sinusoide in der Leber.* — Zeitschrift f. Zellforschung (1962) vol. 58 p. 76—93
22. DINNING J. S., NEATROUR R., DAY. P. L. — *A biochemical basis for the irterrelationship cf pantothenic acid and methionine.* — The Journal of Nutrition 1955 vol. 56 no. 3 p. 431—435
23. EDLBACHER S. — *Lehrbuch der physiologischen Chemie* — Ed. W. de Gruyter Berlin p. 324—349.
24. FISCHER A. — *Aktuelle Fragen der Physiologie und experimentellen Pathologie der Leber.* — Ztsch. f. Aerztliche Fortbildung 1961 an. 55 no. 13 p. 761—768
25. FROELICH A. L., HENDRICKY A. — *Le mécanisme de l'altération du métabolisme lipique dans la Cholostase.* — Arcl. Mal. App. Dig. et Mal. Nutr. 1958 vol. 47 no. 9 p. 965—972.
26. GOFMAN J. W., RINEHART J. F. — *Arteriosclérose, héparine et vitamines A,B-6, et E.* — Les Vitamines 1954 nr. 4/5 p. 65—115
27. GOLDSMITH G. A. — *Highlights on the cholesterol fats, diets and atherosclerosis problem.* — J.A.M.A. 1961 vol. 176 nr. 9 p. 783—790
28. GOODMAN L. S., GILMAN A. — *Bazele farmacologice ale terapeuticii.* Bucureşti Edit. Medicală 1960 p. 1406—1407, 1416—1417, 1423—1426 1451—1452. 1445—1448, 877—879.
29. HASLEWOOD G.A.D. — *Recent developments in our knowledge of bile salts.* — Physiol. rev. 1955 no. 35 p. 178—196
30. HENNING N. — *Die Verdauung und Resorption* — „Lehrbuch der speziellen Pathologischen Physiologie. — Ed. G. Fischer Stuttgart 1955 p. 384—385
31. HESIN R. B. — *Biochimia citoplasmei* — Ed. Medicală Bucureşti 1961 p. 107—108
32. ISSELBACHER K. J. — *Current concepts of some important metabolic pathways in the liver.* — „Progress in Liver Diseases" sub îngrijirea lui H. Popper şi F. Schaffner. — New-York 1961, Grune & Stratton, p. 202—215.
33. KREBS M. — *Der enterohepatische Kreislauf körpereigenerund Körperfremder Stoffe.* — Die medizinische Welt 1963 No. 39 p. 1967—1972
34. LABADIE P. — *Acquisitions récentes sur la biologie du cholestérol.* — Documentation Scientifique Guigoz 1959, no. 44
35. LAMY M., J. de GOURCHY — *Facteurs génétiques dans la formation et la différenciation de cellules.* — Rev. de l'Enseignement Supérieur 1959 no. 2 p. 19—25
36. LITTLEFIELD J. W. — *The Expression of genetic information.* — New England J. of. Med. 1963 no. 16 p. 873—881.
37. LEUTSCHER J. A. — *Aldosterone.* — A.M.A. Archives of Internal Medicine 1958 vol. 102, p. 314—330

Scanned with OKEN Scanner

38. LYNNEN F. — *Coenzima A, o verigă care leagă reacțiile producătoare de energie ale metabolismului celular.* — Klinische Wochenschrift 1959 no. 5 p. 385
39. MÜLLER W. A. — *Stoffwechsel und Wirkungsweise lipotroper Faktoren.* Deutsche med. Wsch. 1956, vol. 81, no. 4 p. 127
40. NICULESCU I. T. — *Atlas de morfologie a terminațiilor nervoase din organe.* — Editura medicală București
41. NOSSLIN B. — *The direct diazo-reaction of bile pigments in serum.* — The Scandinavian J. of Clin. and. Lab. Investigation — 1960 vol. 12 Suplement 49.
42. NOVIKOFF A. B., ESSNER E. — *The liver cell. — Some new approaches to its study.* — Amer. J. of Medicine 1960 vol. 29 no. 1 p. 102
43. PAVEL I. — *Archives des Maladies de l'Appareil Digestif.* — 1943, no. 32p.65
44. PAVEL I. — *Icterele,* Edit. Medicală, București 1957, p. 176—187
45. PAVEL I. — *La sécrétion biliaire pigmentaire.* — Acta gastro-enterologica belgica 1958, VI. 21, fasc. 3 p. 127—142
46. PAVEL I., CÂMPEANU S. — *Lithogénèse biliaire et alimentation.* — Rev. médicale de la Suisse Romande 1960 vol. 30 no. 8 p. 623
47. PAVEL I., CÂMPEANU S. — *Die pathologische Physiologie des Ikterussymptoms im Laufe der Hepatitis epidemica einschliesslich der intrahepatischen Cholostase.* — Zeitschrift f.d. ges. Inn. Med. 1961 an. 16 no, 16
48. PAVEL I. CÂMPEANU S. — *L'ictère par cholostase intrahépatique.* — Semaine des Hôp. 1962, vol. 38, no. 22 p. 1345—1350.
49 PAVEL I., CÂMPEANU S., PÎRVULESCU M., DUMITRESCU C. — *Chirurgische Behandlung beim „internem" (nicht durch Verschluss bedingten) Ikterus.* — Munchener mediz. Wsch. 1963, vol. 105, no. 31, p. 1554-1558
50. PAVEL I., TEITEL BERNARD. — *Morphologie et relations du canalicule biliaire.* — Sem. des Hôpitaux 1948 no. 83 p. 2697—2682
51. PHEAR E. A., SHERLOCK S., SUMMERSKILL W. H. J. — Lancet 1955 vol. 1 p. 836
52. POPPER, H., SCHAFFNER F. — *Response of the liver to injury.* — Progress in Liver Diseases, Ed. Grune și Stratton 1961, p. 86—108
53. PUTTER J. — *Über den Wirkungsmechanismus von Coenzym A.* — Hoppe Seyler's Zeitschrift f. phisiologische Chemie Bd. 308, 1957, p. 81-90
54. PUTZOLU G. — *Sintesi biologica delle molecule protidiche.* — Minerva Medica 1959, vol. 50 no. 53 p. 2209—2211
55. REID L. C., CLARK A. B., RUSCK H. I. — *Postgraduate Medicine* 1956 vol. 19 no. 3 p. 206.
56. RICHTERICH R.,— *Enzymopathologie* — Springer Verlag Berlin-Götingen Heidelberg. 1958 p. 23, 180—184
57. RIETSCHEL H. G. — *Medizinische Klinik* 1958 vol. 53, no. 35, p. 1473
58. ROUILLER C. — *Les canalicules biliaires. Étude au microscope électronique.* — C.R. Soc. Biol. Paris 1954, vol. 148 p. 2008—2011
59. SCHALM L. — *Recherches sur la physiologie de la Bilirubine.* — Rev. Internat. Hepatol. 1962 vol. XII no. 5 0. 560—565
60. SCHREIER K. — *Über die diagnostische und therapeutische Bedeutung der Aminosäuren.* — Die Medizinische 1958, no. 36 p. 1367—1374.
61. SEEGMILLER J. E., LASTER L., HOWELL R. R. — *Biochemistry of uric acid and its relation to gout.* — New England J. of Med. 1963 vol. 258, no. 14, p. 764—773.
62. SIPERSTEIN M. D. — *Glycolytic pathways. Their relation to the synthesis of Cholesterol and fatty acids.* — Diabetes 1958 vol. 7, no. 3 p. 181-188

63. SIPERSTEIN M. D., FAGAN V. M. — *Studies on the relationship between glucose oxidation and intermediary metabolism. I. The influence of glycolysis on the synthesis of cholesterol and fatty acids in normal Liver.* — J. Clin. Investigation 1958 vol. 37 no. 8 p. 1185—1195
64. SIPERSTEIN M. D. — *Interrelationship of glucose and lipid metabolism.* — Am. J. of Med. 1959 p. 685
65. STURM A. — *Der Stoffwechsel* — Lehrbuch der speziellen pathologischen Physiologie. — Ed. IX Edit. G. Fischer Stuttgart 1955
66. VESIN P., NALLET H., CATTAN R. — *Action de la cortisone sur le métabolisme de l'eau au cours de l'insuffisance hépatique.* — Rev. Internat d'Hépatologie. 1955 vol. V, no. 4, p. 481—507.
67. WIELAND O. — Klinische Wochenschrift 1954 no. 17/18
68. WITH T. K. — *Biologie der Gallenfarbstoffe.* — G. Thieme Stuttgartt 1960 p. 51
69. ZAHARESCU S. — *Date recente privind structura şi funcţia mitochondriei.* — Fiziologia normală şi patologică 1962, vol. VIII, no. 6 p. 497-508

Scanned with OKEN Scanner

MEDICAMENTELE UTILIZABILE ÎN PRINCIPALELE AFECŢIUNI HEPATICE

În stadiul actual al terapeuticei nu se poate vorbi încă de o medicaţie cu acţiune specifică în principalele şi cele mai frecvente boli hepatice. Este de ajuns să amintim aci că nu dispunem încă de un medicament virulicid împotriva agentului hepatitei virotice, că nu avem la îndemînă o medicaţie regeneratoare a celulelor hepatice pentru afecţiunile însoţite de distrugerea sau degenerarea lor şi nici un mijloc eficace care să fie capabil să facă să regreseze un proces de fibrozare hepatică întinsă sau să reducă în mod definitiv hipertensiunea portală o dată instalată.

Tratamentul de bază, în marea majoritate a bolilor ficatului rămîne încă regimul alimentar şi asigurarea unui repaus fizic şi psihic prelungit. Există, totuşi, numeroase medicamente care aduc un sprijin preţios curei de regim şi de repaus, deşi nu putem vorbi, decît cu rare excepţii de medicamente cu adevărat hepatotrope. Administrarea lor urmăreşte ţeluri diferite dar convergente, acţionînd local şi general în acelaşi timp. Acestea ar putea fi formulate, în mod succint, astfel:

— combaterea infecţiilor hepatice sau generale, cauzale sau supraadăugate;

— împiedicarea progresiunii rapide a unui proces inflamator, dînd astfel răgaz organismului să-şi mobilizeze forţele de apărare;

— furnizarea de materiale biologic active pentru refacerea zestrei enzimatice a celulelor hepatice şi redresarea nivelului metabolic;

— combaterea efectelor nocive a unor metaboliţi, respectiv o acţiune antitoxică generală;

— corectarea unora din simptomele majore din cursul hepatopatiilor (exemplu: edeme, ascită, hemoragii etc.);

— asigurarea unui flux biliar optim.

Industria chimico-farmaceutică din ţara noastră, a căutat să răspundă acestor deziderate punînd la dispoziţia terapeuţilor preparate corespunzătoare celor mai recente progrese în domeniul hepatologiei. Aplicarea lor corectă, însă implică o bună cunoaştere a caracteristicelor lor, a posibilităţilor lor terapeutice, a indicaţiilor şi contraindicaţiilor precum şi a accidentelor ce pot surveni în cursul aplicării lor, pentru fiecare preparat în parte. Partea a doua a acestei prezentări este închinată analizei, din aceste puncte de vedere, a preparatelor industriei noastre de medicamente, care pot servi în tratamentul bolilor ficatului.

Pentru uşurarea expunerii, preparatele respective au fost clasate în patru grupe, corespunzătoare principalei acţiuni pe care medicul curant o scontează din partea lor. În realitate aproape fiecare medicament are efecte polivalente şi deseori se impune folosirea lor asociată pentru a obţine un rezultat terapeutic mulţumitor. Rolul medicului va fi tocmai de a individualiza modul de asociere a preparatelor, utilizînd acele combinaţii care corespund situaţiei particulare în care se găseşte un anumit pacient la un moment dat.

S-a studiat pe rînd:

I. — Medicaţia antiinflamatorie nespecifică şi specifică.

II. — Medicaţia metabolică, respectiv vitaminoterapia, hepatoterapia şi medicaţia anabolică.

III. — Medicaţia dezintoxicantă.

IV. — Medicaţia coleretică şi colagogă.

I. — MEDICAŢIA ANTIINFLAMATORIE

A. — Medicaţia antiinflamatorie nespecifică: corticoterapia

Folosirea glucocorticosteroizilor în tratamentul bolilor hepatice are numeroşi partizani şi adversari. Fără a infirma sau aproba întru totul pe cei situaţi pe poziţii extreme, credem, că examinînd cu prudenţă argumentele unora şi altora, precum şi ţinînd seama de experienţa clinică proprie, se va putea trasa o linie de conduită care să aducă maximum de profit bolnavului şi să evite situaţiile critice datorite exceselor terapeutice cu acest tip de preparate.

Acţiunea metabolică a corticosteroizilor

Este neîndoielnic că prima condiţie care se impune pentru a putea recurge la un preparat, în scop terapeutic, este cunoaşterea modului său de acţiune. Vom lua ca etalon, în aprecierea diferitelor preparate din grupul glucocorticoizilor, cortizonul, ale cărui efecte metabolice au fost printre primele şi cele mai mult studiate.

La animalele de experienţă şi la individul uman normal s-au putut constata, după administrarea de cortizon, următoarele efecte metabolice principale:

1. Asupra *metabolismului proteic* (fig. 17). cortizonul produce un efect de deviere a lui în sensul catabolic (4) caracterizat printr-o proteoliză crescută cu bilanţ azotat negativ (17). Consecinţele obiective ale acestui efect metabolic pot fi sumarizate clinic prin tendinţa la atrofie a musculaturei, apariţia osteoporozei, scăderea rezistenţei faţă de infecţii, topirea ţesutului limfoid şi

încetinirea proceselor de cicatrizare ale plăgilor. Electroforetic (36) fenomenul se oglindeşte în scăderea procentului de globuline circulante şi creşterea cantităţii relative şi absolute de albumine.

2. Intervenţia cortizonului este majoră în *metabolismul glucidic*, (fig. 17), fapt care a determinat chiar denumirea grupului de hormoni şi substanţe cu acţiune similară, glucocorticoizi. Efectul metabolic asupra hidraţilor de carbon se caracterizează prin stimularea *neoglicogenezei*, în special pe socoteala proteinelor, prin *scăderea pragului renal pentru glucoză* şi într-o anumită măsură, printr-un efect anti-insulinic (17,25). Prin aceasta se poate ajunge la o supraîncărcare a organismului cu glucoză şi eventual la starea care a fost denumită *diabet steroid*. Este adevărat, însă, că s-a constatat şi existenţa unei creşteri a *glicogenopexiei* care, în cazul

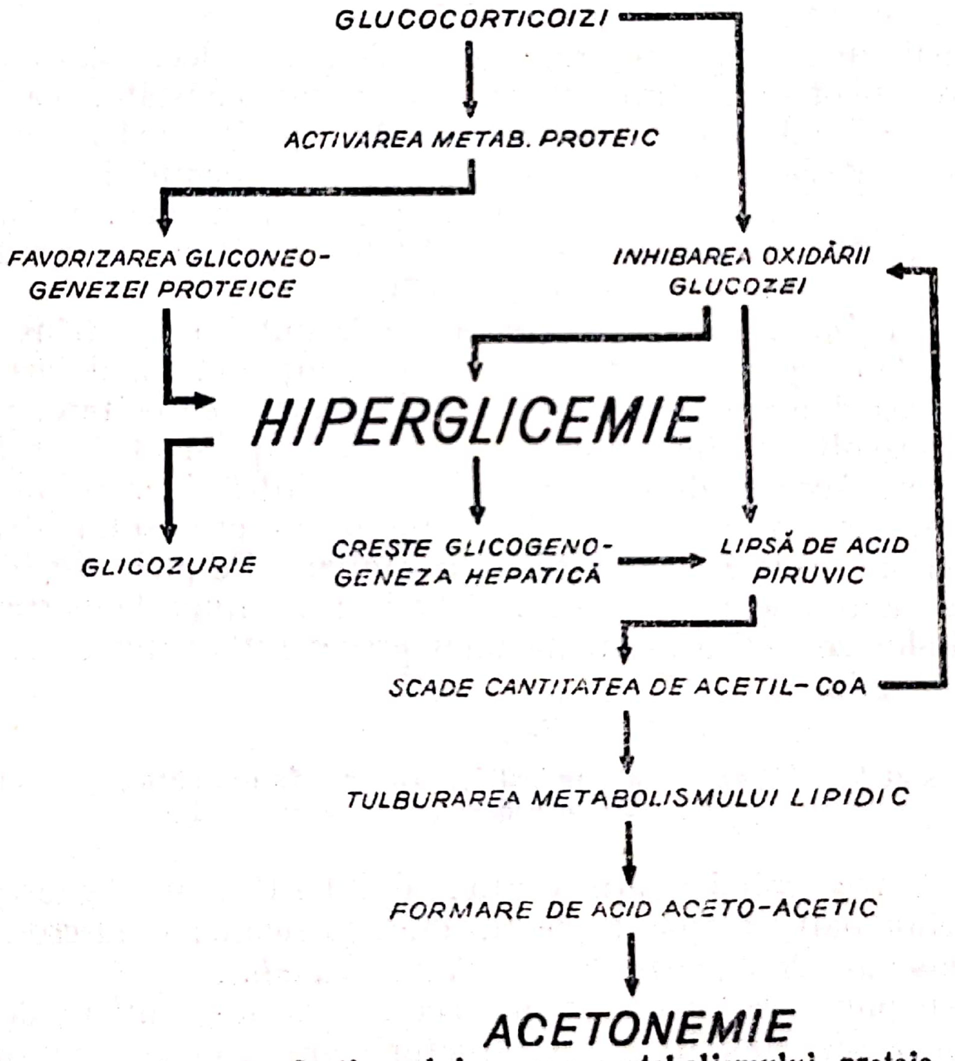


Figura 17. Efectele Cortizonului asupra metabolismului proteic, glucidic şi lipidic

afecţiunilor hepatice, poate avea o importanţă terapeutică aparte (2,25).

3. Efectele cortizonului asupra *metabolismului lipidic*, (fig. 17) mai puţin explicate din punct de vedere al mecanismului lor biochimic, se manifestă printr-o creştere a lipemiei şi în mod special a colesterolului sanghin total şi esterificat (2, 4, 18). Dozele mari de cortizon, la animalele de experienţă, au dus la apariţia unei degenerescenţe grase a ficatului (3), datorită, probabil, supraîncărcării sanghine cu lipide.

S-a mai notat, în asemenea condiţii, un efect cetogen, care este favorizat probabil şi de efectele sale anti-insulinice şi de neoglicogeneză (4,25).

4. *Metabolismul apei* este influenţat de către cortizon prin două mecanisme diferite: unul indirect, care determină retenţia hidrică drept consecinţă a retenţiei de sodiu şi un mecanism direct, de mai mică amploare, responsabil de unele efecte diuretice ale glucocorticoizilor. Într-adevăr, s-a putut constata, că glucocorticoizii pot bloca trecerea apei din spaţiile extracelulare în celule fapt ce aduce după sine, la nivelul rinichiului la scăderea reabsorbţiei apei din tubul renal spre celulele sale. Pe de altă parte cortizonicele scad permeabilitatea capilară pentru lichide şi măresc filtrarea glomerulară (67).

5. *Acţiunea antiinflamatorie* a cortizonului este strîns legată de scăderea permeabilităţii capilare menţionate mai sus şi de inhibarea diapedezei şi în general a migrării leucocitare, precum şi a dezvoltării fibroblastelor, a celulelor plasmatice şi a limfocitelor. Aceasta duce la o scădere a infiltrării cu celule inflamatorii care merge în paralel cu diminuarea procesului exudativ ce ţine de scăderea permeabilităţii capilare. Pe plan clinic aceste efecte se traduc prin scăderea febrei şi tendinţa la normalizare a testelor ce indică existenţa unui proces inflamator activ (VSH de exemplu).

Preparatele cortizonice ale industriei noastre farmaceutice şi efectele lor metabolice în raport cu ale cortizonului

Industria chimico-farmaceutică din RPR pune la dispoziţia medicilor patru preparate de tip glucocorticoid: *Hidrocortizonul*, *Prednisonul*, *Supercortisolul* şi *Superprednolul*.

Din punct de vedere chimic aceste preparate diferă de cortizon prin mici modificări ale structurii lor chimice, cum ar fi de exemplu captarea sau pierderea de H la gruparea 11, cetonică

sau la carbonii 1—2 cu formarea unei duble legături suplimentare, sau prin captarea de flor sau a unei grupări metalice la carbonii 9, respectiv 16 (vezi fig. 18) (54).

Din punctul de vedere al acţiunii metabolice, însă, deşi liniile directoare schiţate mai sus se menţin, există diferenţe de grad care conferă posibilitatea folosirii unora dintre substanţele corticoide, cu precădere şi în anumite situaţii.

Examinînd comparativ efectele celor patru preparate romîneşti se pot trage următoarele concluzii cu importanţă practică, terapeutică:

a) Efectele metabolice ale Hidrocortizonului sînt practic identice cu ale Cortizonului. Ceea ce le diferenţiază este faptul că primul are un efect antiinflamator şi antialergic cam de două ori mai mare decît cel de-al doilea (tabelul II);

b) Prednisonul şi Supercortisolul se aseamănă mult în ceea ce priveşte acţiunea lor antiinflamatorie, care este cam de 4—5 ori mai mare decît a Cortizonului, precum şi în ceea ce priveşte acţiunea lor asupra metabolismului proteinelor, lipidelor, apei şi electroliţilor. Într-adevăr dacă efectul proteolitic este de aceeaşi amploare cu a Cortizonului, sinteza de proteine în cursul administrării acestor doi produşi este mai mare, ceea ce face ca pericolul de osteoporoză şi atrofii musculare să scadă simţitor. Pe de altă parte tendinţa la retenţia sodiului şi pierderea potasiului este inferioară celei a cortizonului, în timp ce efectul diuretic este superior. (vezi tabelul II).

Diferenţa între Prednison şi Supercortisol ar fi la nivelul metabolismului glucidic unde, în timp ce Supercortisolul se menţine în front cu Cortizonul, Prednisonul exercită un efect diabetogen mai moderat cu o tendinţă la cetoză mai mică (tabelul II).

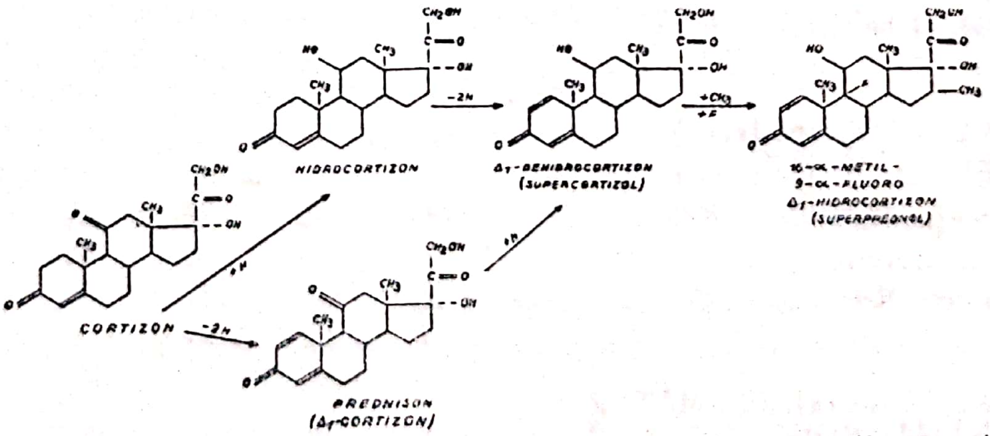


Figura 18. Rapoarte chimice între cele patru produse cu acţiune corticoidă a industriei chimico-farmaceutice romîneşti

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul II

ACȚIUNEA COMPARATIVĂ, METABOLICĂ, A PREPARATELOR HIDROCORTIZON, PREDNISON, SUPERCORTISOL ŞI SUPERPREDNOL FAȚĂ DE CORTIZON. (EFECTELE METABOLICE ALE CORTIZONULUI S-AU NOTAT CU UNITATEA)

	Hidro-cor-tizon	*Pred-nison*	*Super-cortisol*	*Super-pred-nol*	*Cor-tizon*
I. METABOLISM PROTEIC					
Proteoliză	1	1	1	1	1
Atrofii musculare	1	½	½	½	1
Osteoporoza	1	½	½	½	1
Scăderea rezistenței la infecții	1	1	1	1	1
Sinteza proteică	1	2	2	2	1
II. METABOLISM GLUCIDIC					
Neoglicogeneză	1	⅓	1	½	1
Glicogenopexie	1	⅓	1	½	1
Acțiune anti-insulinică	1	⅓	1	½	1
Scăderea pragului renal la glucoză	1	?	?	?	1
III. METABOLISM LIPIDIC					
Hiperlipemie	1	1	1	1	1
Hipercolesterolemie	1	1	1	1	1
Cetoza	1	⅓	⅓	½	1
Steatoză hepatică	1	1	1	1	1
IV. METABOLISM HIDRO-ELECTROLITIC					
Retenția Na^+	1	½	½	¼	1
Efect diuretic	1	2	2	4	1
Pierdere K^+	1	½	½	¼	1
V. EFECT ANTIINFLAMATOR ANTIALERGIC	2	4–5	4–5	25	1

Scanned with OKEN Scanner

c) Superprednolul diferă de Cortizon prin marele său efect antiinflamator și antialergic care este de 25 ori superior, iar de ceilalți corticoizi studiați printr-o amploare mai mică a perturbațiilor metabolismului proteic, glucidic și hidro-electrolitic, cu un efect diuretic mai pronunțat.

Justificarea teoretică și practică a utilizării corticoizilor în terapia unor boli hepatice

După ce teama exacerbării infecțiilor prin glucocorticoizi a început să diminue, treptat, și-a făcut loc tendința de a trata unele afecțiuni ale ficatului cu aceste preparate. Această mișcare terapeutică a căpătat un deosebit avînt o dată cu ameliorarea compușilor disponibili, astfel încît astăzi folosirea Cortizonului, pionerul farmacologic din această serie, este aproape abandonată.

Teoretic, aplicarea unui tratament cu glucocorticoizi se bazează pe următoarele premize:

1. *acțiunea antiinflamatorie* a corticoizilor, mai ales a celor de tipul Superprednolului și Prednisonului poate fi utilă în unele procese inflamatorii ale ficatului care de multe ori au o evoluție nefastă spre ciroza ficatului (18). Concepțiile mai recente care consideră unele boli ale acestui organ ca fiind determinate printr-un mecanism de autoagresiune sau întreținute printr-un asemenea mecanism (31) îndeamnă la folosirea potențialului antialergic al glucocorticoizilor;

2. *efectele metabolice* ale glucocorticoizilor ar putea, prin unele laturi ale lor, să corecteze anumite devieri ce apar în cursul hepatopatiilor. Acțiunea lor glicogenopexică poate contribui la refacerea parțială a depozitelor de glicogen hepatic, în timp ce efectele lor asupra metabolismului protidic pot contribui la normalizarea stării disproteinemice caracterizată prin hipergamaglobulinemie (36). În sfîrșit, în ceea ce privește metabolismul lipidic, creșterea colesterolemiei și a lipemiei ar putea fi martorii activării proceselor metabolice ce duc la sinteza acestor substanțe (vezi partea introductivă fig. 9);

3. în cursul unora din bolile ficatului, în special în marea insuficiență hepatică, există o hipocoagulabilitate sanghină, pe care corticoizii o pot diminua;

4. în sfîrșit — la unii pacienți cu mare retenție de sodiu și apă — glucocorticoizii pot antrena o diureză remarcabilă (18)

grație mecanismelor lor de acțiune directă (67) și a inhibării hipersecreției de aldosteron (11).

Din punct de vedere practic, în cursul aplicării tratamentului cu glucocorticoizi la hepatici, s-au observat unele fapte pozitive care au impus perseverarea în acest sens:

a) la animalele cu leziuni hepatice experimentale, cercetările anatomo-patologice au indicat oprirea proliferării celulare și a fibrogenezei, atunci cînd o administrare a corticoizilor s-a făcut în faza floridă a afecțiunii. Dimpotrivă aplicarea lor în faza staționară a bolii experimentale hepatice s-a dovedit ineficientă (58);

b) icterul pacienților cu hepatită se retrage adeseori rapid în cursul tratamentului cu glucocorticoizi, mai ales în cazurile în care boala este asociată cu semnele clinice, biochimice și histologice ale unei colostaze intrahepatice (62). Efectele tratamentului corticoid în această direcție sînt în general variabile;

c) se constată o creștere apreciabilă a apetitului la pacienții supuși corticoterapiei, ceea ce ușurează redresarea stării generale a pacientului;

d) testele biologice, respectiv bilirubinemia, transaminazele sanghine, probele de disproteinemie, inclusiv datele electroforetice tind să se normalizeze;

e) unele stări comatoase survenite în icterele hepatice fulminante (39) sau la cirotici (22) au putut fi redresate grație tratamentului masiv cu glucocorticoizi;

f) în cursul cirozelor cu decompensare ascitică, administrarea corticoizilor determină în aproximativ 50% din cazuri, efecte diuretice remarcabile, asociate cu dispariția edemelor și ascitei, ceea ce confirmă ipotezele teoretice care au fundamentat aplicarea unui asemenea tratament (11, 67).

Nu există însă unanimitate în ceea ce privește utilitatea administrării corticoizilor la hepatici. Principalele obiecții ce au fost aduse tratamentului cu corticoizi, pot fi formulate astfel:

1. adeseori în cursul corticoterapiei, concomitent cu declanșarea diurezei cortizonice, respectiv între a 4-a și a 10-a zi a aplicării tratamentului, apar tulburări de glico-reglare, chiar în absența prealabilă a unui diabet zaharat. Ele se manifestă prin glicozurie masivă, în jur de 50 g pe zi, adesea acidoză și slăbirea rapidă a pacientului (25). De multe ori aceste tulburări regresează spontan chiar dacă tratamentul nu este întrerupt și dacă nu este vorba de o stare diabetică reală, regresiunea este promptă, fără insulină, după oprirea administrării corticoizilor (25).

2. În experienţele pe animale (63) administrarea dozelor mari de corticoizi agravează hepatitele toxice experimentale, iar, după unii cercetători (3) degenerarea grasă a ficatului este favorizată, atît la animal cît şi la om. Aceasta s-ar datori faptului că procesul de inactivare hormonală pe care o mai poate exercita un ficat bolnav este cantitativ şi calitativ redusă astfel încît ar putea apare metaboliţi ai corticoizilor diferiţi de cei produşi prin activitatea unui ficat sănătos. Aceştia ar putea fi responsabili, în parte, de necrozele hepatice observate la animale iar efectul metabolic specific al glucocorticoizilor asupra lipidelor, ar favoriza infiltraţia grasă a ficatului (3).

3. Cercetări paralele cu placebo în hepatitele virale au arătat că ritmul lor de vindecare nu este influenţat de tratamentul cortizonic (35, 57).

4. S-a atras atenţia asupra scăderii rezistenţei organismului şi creşterii susceptibilităţii sale la infecţii în cursul tratamentelor cu corticoizi (3,30) mai ales în hepatitele virotice în care, nu există pentru moment, un tratament antibiotic eficace.

5. În sfîrşit există o serie de manifestări secundare şi inconstante în cursul tratamentului cu glucocorticoizi care ar putea limita aplicarea lor în bolile hepatice. Este vorba de apariţia ulceraţiilor gastrice, osteoporozei, tulburărilor psihice, acneei, hirsutismului, tulburărilor menstruale şi diminuării libidoului, a insomniei etc., care pot fi parţial corectate prin evitarea eforturilor fizice mari, administrarea regimului desodat şi corectarea perturbărilor glico-regulatorii cu insulină precum şi prin alegerea judicioasă a pacienţilor supuşi tratamentului.

În concluzie, se poate spune că tratamentul corticoid include un anumit risc. De aceea, aplicarea sa se va face cu mult spirit critic, sub controlul unui diagnostic riguros şi continua observaţie medicală. (17).

Dintre preparatele industriei noastre farmaceutice cu acţiune glucocorticoidă cele mai indicate în bolile ficatului vor fi Prednisonul şi Superprednolul. Acesta din urmă are cea mai mică acţiune diabetogenă şi în acelaşi timp, cel mai puternic efect diuretic şi antiinflamator. Aceasta va permite utilizarea lui în doze mai mici, putîndu-se evita astfel, cel puţin parţial, unele din efectele nedorite ale glucocorticoizilor.

INDICAȚIILE ȘI MODUL DE APLICARE A TRATAMENTULUI CORTICOID ÎN UNELE BOLI ALE FICATULUI

I. Hepatita virotică acută sau subacută

Folosirea Prednisonului sau a Superprednolului în hepatita virală acută sau subacută este în general considerată ca fiind utilă de către majoritatea hepatologilor. Există însă divergențe în ceea ce privește indicația tratamentului și momentul cel mai potrivit de instituire a lui (7). Școala franceză (18, 21), în speranța că un tratament precoce, uneori instituit chiar din perioada preicterică, ar avea un efect preventiv în ceea ce privește evoluția spre icterul grav, sau spre ciroza postnecrotică, recomandă administrarea corticoizilor la orice bolnav cu hepatită virotică.

Contrar acestei atitudini terapeutice școlile anglo-saxonă și germană, sînt mult mai rezervate. Numeroase cercetări efectuate în ultima vreme (35, 57) arată că nu există probe care să pledeze în favoarea prevenirii dezvoltării unei leziuni hepatice prin administrarea preventivă a corticoizilor. De asemenea, nu sînt indicii că sub influența acestui tratament vindecarea unei hepatite virotice ar fi accelerată și că procesul de imunizare al individului ar crește. Mai mult decît atît, corticoizii ar fi net contraindicați în formele banale de hepatită epidemică virală (48) întrucît administrarea lor ar mări pericolul recăderilor și ar expune bolnavul la numeroasele complicații ale medicației steroidiene (7) precum și la diseminarea virusului în organism, înainte de a fi avut timpul să se dezvolte imunizarea.

Pentru a aprecia mai ușor momentul în care este necesar să se recurgă la corticoterapie NELSON (48) a stabilit următoarele criterii:

— prelungirea anormală a perioadei icterice;
— hiperbilirubinemii ce depășesc 150 mg ‰;
— bolnavi cu grețuri sau vărsături prelungite, ce durează mai mult decît trei zile în ciuda perfuziilor de glucoză zilnic repetate;
— icterele recidivante;
— toți pacienții ce intră în stare precomatoasă cu „flapping tremor", tulburări ale conștiinței sau comportamentului sau atunci cînd se produce o scădere rapidă a dimensiunilor ficatului;
— indivizii ce au depășit 50 ani (45).

Modul de acțiune al corticoizilor în hepatitele virotice pare să fie în primul rînd antiinflamator, deși unii cercetători au socotit că pot vorbi de un efect coleretic al lor sau de o modificare a metabolismului bilirubinei, fapte nedemonstrate deocamdată (7).

Posologia şi conducerea tratamentului

În cazurile în care corticoterapia este indicată doza totală va fi de 300—500 mg Prednison sau 100—200 mg Superprednol pe un interval de cca 20 zile. Doza de atac va fi de 25—40 mg Prednison şi 5—15 mg de Superprednol. Ea va fi menţinută 3—5 zile apoi scăzută cu cîte 10 mg respectiv 3 mg din 3 în 3 sau din 5 în 5 zile (7,60).

În caz de mari tulburări digestive sau de mare gravitate se poate recurge la administrarea parenterală de Hidrocortizon în doze de 50—75 mg pe zi (timp de 2—3 zile) intramuscular, interval după care se poate recurge, de regulă, la tratamentul per os.

Se recomandă urmărirea eficienţei tratamentului prin controlul regulat al activităţii transaminazice. Persistenţa unei transaminazemii crescute, chiar dacă icterul s-a şters total, sugerează totdeauna eventualitatea unei hepatite subacute sau cronice evolutive cu perspectiva cirozei postnecrotice finale.

Întreruperea tratamentului trebuie făcută la momentul cel mai potrivit şi constituie de fiecare dată o problemă delicată datorită faptului că în acest moment, se poate produce o agravare subită a tabloului clinic. Aceasta poate consta din simpla reapariţie a simptomelor sau poate îmbrăca un caracter deosebit de violent, adevărat „rebound phenomen" similar celui observat în reumatismele cronice tratate cu glucocorticoizi, la care se întrerupe administrarea lor (7).

Din aceste motive tratamentul se va întrerupe de fiecare dată cu prudenţă avînd grijă ca timp de cîteva zile înainte bolnavul să fi fost menţinut la un dozaj corespunzător nevoilor fiziologice zilnice ale organismului (2 mg Superprednol, 5 mg Prednison sau 25 mg Cortizon pe zi).

Incidente şi accidente în cursul corticoterapiei la hepatici

Pericolul principal, mai ales atunci cînd starea generală a bolnavului este foarte alterată şi cînd se presupune că el prezintă o stare de anergie, este suprainfecţia microbiană. Pentru evitarea sa, în cazurile în care starea febrilă iniţială se prelungeşte sau cînd febra reapare după ce în prealabil ea scăzuse, se va asocia un antibiotic cu spectru larg de tipul tetraciclinelor (7,8).

Pentru a evita reactivarea unor ulcere gastro-duodenale şi apariţia hemoragiilor digestive, ceea ce se petrece destul de rar

Scanned with OKEN Scanner

dacă medicamentul ales va fi Pednisonul sau Superprednolul, se poate recurge, acolo unde e cazul, la asocierea unui antiacid sau anticolinergic.

Deseori se observă o tendinţă, în general minoră, la diabet steroid. Dacă individul este un diabetic se va corecta tulburarea metabolismului glucidic adăugînd sau mărind doza de insulină. În aceste cazuri, regimul, chiar atunci cînd trebuie să fie mai bogat în glucide, trebuie administrat cu supravegherea zilnică a furnizării unei cantităţi exacte de hidrocarbonate.

Una din urmările directe ale tratamentului corticoid îl reprezintă recidivele precoce care apar în 6—8% din cazuri atunci cînd întreruperea tratamentului corticoid a fost prea grăbită sau atunci cînd bolnavul îşi reia prea curînd activitatea. Unul din indiciile unei asemenea recidive o constituie creşterea activităţii transaminazice. Recidivele tardive sînt rare şi apar în aproximativ 2% din cazurile tratate. Este de semnalat forma specială a recidivei tardive anicterice care poate fi depistată numai prin repetarea determinărilor transaminazice şi a probelor de disproteinemie (45).

În sfîrşit se mai poate constata o uşoară retenţie hidrică care apare în general atunci cînd se recurge la Hidrocortizon sau Supercortisol. Ea lipseşte atunci cînd preparatul folosit este Prednisonul sau Superprednolul.

II. Hepatita virotică forma cronică

Dacă 80% din hepatitele virale se vindecă în interval de 6 săptămîni pînă la 6 luni (41), cam 20% din ele au o evoluţie prelungită. Dintre acestea forma cronică a hepatitei virale ajunge la vindecare în curs de mai puţin de doi ani. Clinic aceste cazuri se caracterizează printr-o hepatomegalie cu creşterea consistenţei organului şi tendinţă la splenomegalie, fără icter, cu apariţia de manifestări cutanate (eritem palmar, uneori nevi stelaţi etc.) şi unele teste funcţionale hepatice deviate de la normal (38).

Această formă evolutivă a fost izolată datorită laparoscopiei şi biopsiei (45) şi se caracterizează prin ficatul mare alb cu suprafaţa netedă şi veziculă biliară destinsă (38). Cam 60—70% din aceşti pacienţi evoluează spre vindecare dacă se aplică măsurile terapeutice potrivite.

Tratamentul de preferinţă este medicaţia corticoidă asociată cu hidrolizate de ficat (vezi hepatoterapia) (45). Corticoizii, în

aceste cazuri, aduc atît o ameliorare a stării generale cît și a aspectului funcțional și anatomic al ficatului (8).

După WILDHIRT (8) la pacienții care nu au reacționat în mod corespunzător la tratamentul corticoid al hepatitei virotice, așa cum a fost el descris în subcapitolul precedent, este util să se încerce un „șoc prednisonic" care constă în administrarea de 300 mg de steroizi în interval de 12 zile, astfel:

Tabelul III

„ȘOCUL PREDNISONIC" ÎN HEPATITA VIROTICĂ CRONICĂ

Ziua de tratament	*Doza pe zi în mg*	*Total administrat în mg*
1, 2, 3	40	120
4, 5, 6	30	90
7, 8, 9	20	60
10, 11, 12	10	30
	Total administrat	300 mg

Se recomandă ca, pentru a reactiva cortexul suprarenal care este practic pus în repaus de aceste doze masive, în următoarele 3 zile ale acestui tratament să se facă cîte o injecție zilnică de 20 u.ACTH sau, așa cum recomandă BICKEL (8) cura să se termine lent, prelungind administrarea Prednisonului cîte 5 mg pe zi încă 5 zile iar în următoarele 5 zile să se reducă doza la 2,5 mg pe zi.

Cam 1/3 din pacienți răspund favorabil la acest tratament de șoc prin scăderea hepatomegaliei, ameliorarea stării funcționale a ficatului și regresiunea leziunilor anatomo-patologice. El poate fi reluat de 2—3 ori dacă răspunsul este negativ.

III. Coma hepatică

Tratamentul cu corticoizi în coma hepatică, deși adesea ineficient, a permis totuși, în unele cazuri, restabilirea stării de echilibru metabolic și clinic (12, 22, 45, 60). În general este vorba

de un tratament asociat cu toate celelalte mijloace folosite în mod curent într-o asemenea stare (39). Şansele de reuşită sînt mai mari la indivizii tineri şi în cazurile în care aplicarea tratamentului este precoce (42).

Posologia recomandată este masivă şi iniţial parenterală. S-a recomandat următoarea schemă de tratament:

I-a zi se administrează	300 mg Prednison în **perfuzie**, intravenos sau 1 500 mg Hidrocortizon (sau Cortizon în injecţii intramusculare).
II-a zi „ „	200 mg Prednison în **perfuzie**, intravenos sau 800—1000 mg Hidrocortizon (sau Cortizon intramuscular) (Supercortisol 200 mg inj.).
III-a zi „ „	150 mg Prednison în **perfuzie**, intravenos sau 600—800 mg Hidrocortizon (sau Cortizon intramuscular) (Supercortisol 150 mg inj.).
IV-a zi „ „	100 mg Prednison în **perfuzie**, intravenos sau 500 mg Hidrocortizon (sau Cortizon intramuscular)(Supercortisol 200 mg inj.).
V-a zi „ „	50 mg Prednison în **perfuzie**, intravenos sau dacă pacientul este conştient aceeaşi cantitate per os.
VI-a zi „ „	25 mg Prednison per os.

Urmează apoi o perioadă de 3—4 săptămîni la un dozaj de 20—25 mg pe zi ca doză de întreţinere.

Incidentele tratamentului la această posologie masivă sînt destul de severe şi relativ frecvente (hemoragie intestinală, perforaţie de ulcer gastric (12, 37, 42, 45).

IV. **Ciroza hepatică**

Tratamentul corticoid şi scopurile urmărite de terapeut diferă după cum este vorba de o ciroză hepatică în stadiul compensat sau în stadiul de decompensare ascitică.

a) În cursul *cirozei hepatice compensate* tratamentul cu glucocorticoizi este indicat atunci cînd ameliorarea stării generale întîrzie să apară. Este recomandabil să se recurgă, uneori, chiar la „şocul prednisonic", repetat, al lui Wildhirt (10) care a fost descris mai sus (40).

Scanned with OKEN Scanner

Indicaţia corticoterapiei este formală atunci cînd ciroza hepatică se complică cu un puseu icteric, care de obicei corespunde unei suprainfecţii de ordin intestinal, fapt care impune asocierea unor antibiotice de tipul aureociclinei sau negamicinei (18).

În cazurile în care ciroza se complică cu un proces tuberculos evolutiv, corticoterapia este de asemenea, indicată, asocierea ei, făcîndu-se cu hidrazida acidului nicotinic şi Streptomicină sau Dihidrostreptomicină. Administrarea de PAS în aceste cazuri este contraindicată, mai ales dacă se bănuieşte şi existenţa unei retenţii latente hidro-clorurate (18).

b) În cursul *decompensării ascitice a cirozei hepatice*, corticoterapia se poate aplica, dar ea este mai ales indicată în formele severe cu pierderea poftei de mîncare şi slăbire importantă. Atunci cînd distensia abdominală este foarte mare, înainte de administrarea corticoidului ales, se va face o puncţie evacuatoare în cursul căreia se vor extrage cel mult 3 kg lichid (11, 18).

Posologia de atac în aceste cazuri este de 30—40 mg Prednison repartizat în patru prize, cea de dimineaţă fiind cea mai mare (11). Se va menţine, apoi, în zilele următoare o doză de 30 mg, la care se recomandă să se asocieze o cantitate zilnică de 2 g de potasiu precum şi un regim hiposodat (18, 67).

Trei alternative se pot prezenta ca o consecinţă a acestui tratament:

1. În cazurile favorabile (aproximativ 1/3 din cei trataţi), între a 3-a şi a 7-a zi de la debutul tratamentului se constată instalarea unei diureze apoase importante (aproximativ 2—3 litri şi peste), urmată după cîteva zile, de o diureză sodică. Edemele şi ascita se retrag, graţie acestui tratament, în cîteva săptămîni. Tratamentul se va continuă pînă la desinfiltrarea totală cu o doză de cca. 20 mg Prednison pe zi urmînd apoi să se scadă doza în mod treptat, în cursul lunilor ce urmează la 15—10 mg pe zi. În acelaşi timp se va încerca, cu prudenţă, introducerea sării de bucătărie, controlînd de fiecare dată eliminarea sodiului (18).

b) În cazuri ceva mai rare diureza apoasă iniţială nu este urmată de diureza sodică sau dacă aceasta apare totuşi, ea este trecătoare şi insignifiantă. Este bine ca în asemenea cazuri să se persevereze cu administrarea corticoizilor fiindcă uneori s-au notat diureze tardive.

c) Dacă după 10 zile de tratament nu apare diureza apoasă, trebuie admis că administrarea corticoizilor este ineficientă. Este inutil să se încerce, în asemenea cazuri, înlocuirea Prednisonului

Scanned with OKEN Scanner

cu un alt corticoid, singura măsură ce rămîne este încercarea unui alt tip de diuretic (11, 18).

Accidentele în cursul acestui tratament sînt aceleaşi ca în orice tratament cu corticoizi, respectiv hipokaliemia, accidentele digestive uneori hemoragice. Acestea din urmă se pot confunda uşor cu rupturile de varice esofagiene.

În caz de febricitare sau cînd sînt semne de infecţie se pune problema redeşteptării unei vechi tuberculoze sau a unei alte complicaţii infecţioase (11).

Contraindicaţiile corticoterapiei la hepatici

1. Nu se va aplica tratamentul corticoid la pacienţii cu ficat gras. Încărcarea cu grăsime poate fi agravată în cursul unor asemenea tentative terapeutice (3) şi pot apare leziuni hepatice proaspete (63).

2. Bolile cronice ale căilor biliare intra- şi extrahepatice reprezintă o altă contraindicaţie.

3. Coexistenţa uneia din următoarele afecţiuni cu o boală hepatică constituie contraindicaţii formale pentru administrarea tratamentului glucocorticoidic (17):
— hipertensiunea arterială,
— boala Cushing,
— boala ulceroasă,
— osteoporozele grave.

4. Contraindicaţii relative ale corticoterapiei la hepatici sînt:
— diabetul zaharat preexistent,
— sarcina în primele 3—4 luni,
— insuficienţa cardiacă,
— ateroscleroza cu hipercolesterolemie.

B. MEDICAŢIA ANTIINFLAMATORIE SPECIFICĂ: ANTIBIOTERAPIA ÎN HEPATOPATII

Administrarea antibioticelor în bolile hepatice are ca scop:

a) o acţiune antiinflamatorie hepatică prin combaterea unei anumite flore, responsabilă directă de boala respectivă;

b) modificarea florei intestinale în anumite forme grave ale afecţiunilor hepatice contribuind prin aceasta la detoxificarea organismului şi în fine;

Tabelul IV

CORTICOIZII PRODUȘI DE INDUSTRIA FARMACEUTICĂ DIN RPR

Preparatul	*Forma terapeutică*	*Compoziție*	*Prezentare*
HIDROCORTIZON	Suspensie apoasă injectabilă. Fiole a 1 ml	1 ml soluție conține Hydrocortisonum aceticum 25 mg	Cutii cu 5 fiole
PREDNISON	Comprimate	1. Un comprimat conține 1 mg deltacortizonum 2. Un comprimat conține 5 mg deltacortizonum	Flacoane cu 30 comprimate Id.
SUPERCORTISOL	Suspensie apoasă injectabilă. Fiole a 1 ml Comprimate	1. Un ml conține 25 mg deltahidrocortizonum 2. Un comprimat conține 5 mg deltahidrocortizonum	Cutii cu 5 fiole Flacon cu 25 comprimate
SUPERPREDNOL	Comprimate	Un comprimat conține 0,5 mg 16 α-metil-9α-fluoro-deltahidrocortizonum	Flacoane cu 40 comprimate

c) protejarea organismului de suprainfecții sau redeșteptări de infecții vechi în cursul corticoterapiei din hepatopatii.

Alegerea antibioticului celui mai potrivit, într-o situație dată, este în funcție de o serie de criterii, unele ținînd de caracteristicile antibioticului însuși, altele de tipul afecțiunii hepatice și sensibilitatea germenului vizat.

1. Alegerea antibioticului în funcție de caracteristicile sale va ține seama de:

— toxicitatea pentru celula hepatică a unui anumit tip de antibiotice. În această privință datele actuale sînt încă puține. Există indicii că în leziunile hepato-celulare întinse, în stările precomatoase hepatice, administrarea abuzivă de tetracicline poate fi nefastă (16). Dozele mari de aureociclină par, de asemenea, să exercite un efect hepatotoxic (68), (44, 74),

— calea de eliminare din organism a antibioticului respectiv și ca un corolar, capacitatea sa de a fi concentrat în căile biliare intra- și extrahepatice. Dacă se examinează seria de antibiotice

puse la dispoziţie de industria chimico-farmaceutică romînă (tabelul V) rezultă că preparatele care se pretează în mod optim la tratamentul unei infecţii intrahepatice sînt Tetraciclina, Novobiocina şi Eritromicina, urmate în al doilea rînd de seria Aureociclina, Penicilina, Streptomicina şi Cloramfenicolul.

2. *Alegerea antibioticului în funcţie de tipul afecţiunii hepatice*

a. Antibioticele în Hepatita virotică.

Descoperirea faptului că unele antibiotice, cum ar fi aureociclina, terramicina, tetraciclinele şi cloramfenicolul, au efect asupra unor Ricketsii şi anumitor virusuri (7) a dus la întrebuinţarea lor în hepatita epidemică virotică. Încercările cu Aureomicină au fost la început încurajante şi între 1950—1953 tratamentul hepatitei virale includea de obicei folosirea acestui antibiotic precum şi a tetraciclinelor.

Mai tîrziu s-a observat că succesele obţinute erau inconstante şi că boala în sine nu era scurtată. Pe de altă parte folosirea acestor antibiotice în hepatita virotică aducea cu sine o serie de inconveniente cum ar fi de exemplu creşterea anorexiei bolnavului şi asocierea frecventă a unor tulburări gastro-intestinale.

Astăzi antibioticele se folosesc în hepatita virotică, în următoarele circumstanţe:

— atunci cînd se urmăreşte un scop profilactic al complicaţiilor infecţioase redeşteptate sau supraadăugate, în cursul corticoterapiei şi

— atunci cînd starea gravă a pacientului cere o modificare a florei intestinale (7). Aceasta se întîmplă mai ales în cazul formelor fulminante în care antibioticul urmăreşte scăderea producţiei de endotoxine şi efectului proteolitic al coliformilor şi altor bacterii generatoare de amoniu. În acest scop se recomandă în mod special Negamicina (tabelul V) care, din cauza absorbţiei sale intestinale foarte mici îi permite să-şi exercite activitatea maximă chiar în lumenul intestinal, neavînd, pe de altă parte, tendinţa marcată de a produce enterite stafilococice, care se observă uneori în tratamentul cu tetracicline (8).

Negamicina se va administra într-o doză zilnică de 6 g în cazurile de comă declarată şi de 4—5 g în stările precomatoase.

b. *Antibioticele în alte afecţiuni hepatice infecţioase*

Hepatita din leptospiroze va beneficia de un tratament cu doze mari de Penicilină, Tetraciclină sau Eritro-

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul V

ANTIBIOTICE ALE INDUSTRIEI FARMACEUTICE DIN RPR ÎN RAPORT CU EFICIENȚA LOR ÎN BOLILE FICATULUI

Antibiotic	*Absorbție pe cale intestinală*	*Influențarea florei intestinale*	*Concentrare în bilă*	*Eliminare în bilă*	*Sinergie efect aditiv*	*Antagonism*
AUREOCICLINĂ	moderată	+++	+++	++	Tetraciclina Streptomicina	Penicilina
CLORAMFENICOL	rapid	++++	+	+	—	Penicilina
ERITROMICINA	rapid	±	++++	++++	Penicilina Streptomicina	—
NEGAMICIN	f. mică	+++++	±	—	Bacitracina	—
NOVOBIOCIN	rapid	+	++++	++++	Eritromicina Penicilina Tetraciclina	—
PENICILINA „G“	f. mică	—	+++	++	Eritromicina Novobiocin Streptomicina	Cloramfenicol Aureociclina
PENICILINA „V“	rapid	±	+++	++	Id.	Id.
STREPTOMICINA	f. mică	+	++	++	Penicilina	—
TETRACICLINA	rapid	++	++++	+++	Aureociclina Streptomicina	?

Scanned with OKEN Scanner

micină (2 g pe zi) care se va continua pe o perioadă de aproximativ 10 zile după scăderea febrei (45).

În *bruceloza* în care există indiciile unei hepatite reactive nespecifice cu necroză hepatică sau a unei adevărate hepatite icterice, febrile, hepatomegalice, care poate evolua spre tabloul unei ciroze hepatice, tratamentul cu antibiotice este, de asemenea, indicat.

El va consta din administrarea timp de circa 2 săptămîni de Tetraciclină și Streptomicină în doze zilnice de 1,5—2 g respectiv 1 g. După un interval de 8—10 zile acest tratament va fi reluat (eventual se va înlocui antibioticul cu Cloramfenicol).

Coma hepatică, în care infecțiile intercurente au un rol declanșant important, este susceptibilă de un tratament antiinfecțios energic. Sînt indicate în aceste cazuri tetraciclinele, ținînd seama că de cele mai multe ori este vorba de infecții colibacilare sau printr-un alt germen gram-negativ (12) și în special Negamicina.

Antibioticele se vor putea administra, eventual, la comatoși prin sondă.

Schema unui tratament cu Negamicin în cazul unei come hepatice poate fi următoarea: în primele două zile se va administra o doză de 8 g pe 24 ore. Se va trece apoi la 4—6 g în 24 ore pînă cînd pacientul devine conștient. Din acest moment se vor administra per os cantități progresiv scăzute pe prize, la intervale de 6 ore, pînă se va ajunge la doza de 1 g pe zi. Cu aceasta tratamentul va fi continuat timp de săptămîni de zile. În perioada de tratament la doză mică se poate trece la un al doilea antibiotic care să prevină o eventuală redeșteptare a microbismului intestinal, respectiv la un preparat de tipul Aureomicinei, de exemplu (45).

Tabelul VI

CÎTEVA DIN ANTIBIOTICELE INDUSTRIEI CHIMICO-FARMACEUTICE ROMÎNEȘTI ȘI MODUL LOR DE PREZENTARE

Preparatul	*Forma terapeutică*	*Compoziție*	*Prezentare*
AUREOCICLINA	Drajeuri	Un drajeu conține fie 0,250 g fie 0,125 g Chlortetracyclinum hydrochloricum	Flacoane cu 16 drajeuri
	Unguent	Chlortetracyclinum hydrochloricum 3%	Tuburi cu 6 g unguent

Scanned with OKEN Scanner

Preparatul	*Forma terapeutică*	*Compoziție*	*Prezentare*
CLORAMFENICOL	Drajeuri	Un drajeu conține fie 250 mg fie 125 mg D(—)-threo-1- (p-nitrophenyl)-2-dichlor-acetylamino-propandiolum (1,3)	Flacoane cu 12 drajeuri
ERITROMICINA	Drajeuri entero-solubile	Un drajeu conține 100 mg sau 200 mg Erytromycinum	Flacoane cu 25 drajeuri
NEGAMICIN	Comprimate	Un comprimat conține 0,50 g Neomycinum sulfuricum (echivalent cu 0,35 g. neom. basicum)	Tuburi cu 20 comprimate
NOVOBIOCIN (NIVECIN)	Comprimate	Un comprimat conține 250 mg de Novobiocinum	Tuburi cu 20 comprimate
PENICILINA „G“	Pulbere pentru administrare parenterală	Un flacon conține Penicillinum G crystalinum (kalium sal.)	Flacoane a 200.000 U.I. 400.000 U.I. 1.000.000 U.I.
PENICILINA „V“	Comprimate	Un comprimat conține 200.000 U.I.Phenoxymethyl penicillinum (corespunzînd la 120 mg Peniniclina V)	Tuburi cu 10 comprimate
STREPTOMICINA	Pulbere pentru administrare parenterală	Un flacon conține Streptomycinum sulfuricum (echivalent cu 1 g streptomicină bază)	Flacoane cu 1 g
DIHIDRO-STREPTOMICINA	„	Un flacon conține Dihydrostreptomicinum sulfuricum 1 g	Cutii cu 1 flacon, cu 25 și 100 flacoane
TETRACICLINA	Drajeuri	Un drageu conține 125 mg sau 250 mg Tetracyclinum	Flacoane cu 16 drajeuri

II. MEDICAȚIA METABOLICĂ

A. MEDICAȚIA LIPOTROPĂ

Substanțele cu acțiune lipotropă, a căror mecanism de intervenție în biochimia celulei hepatice a fost studiat în prima parte a acestei prezentări (Ficatul și metabolismul lipidelor pag. 22) se adresează în mod special așa zisului „ficat gras".

Încărcarea cu grăsime poate fi punctul terminal al mai multor procese dismetabolice care de fiecare dată duc la formarea de grăsimi neutrale. Această deviere rămîne timp îndelungat complet reversibilă din cauză că există o oarecare independență între gradele de steatoză și atingere a elementelor funcționale celulare (24). Iată dece tratamentul lipotrop poate fi multă vreme eficient.

Posibilitățile evolutive ale ficatului gras nu sînt însă totdeauna caracterizate prin benignitate. Se semnalează uneori evoluția spre fibroza hepatică și ciroza hepatică grasă, mai ales în cazurile în care măsurile terapeutice întîrzie (45).

În ciuda experiențelor pe animale, aplicarea în clinică a preparatelor cu efect lipotropic a decepționat. Se pare că aceasta se datorește faptului că dozele folosite pentru tratarea indivizilor umani sînt cu mult inferioare, raportate la unitatea de greutate, față de cele folosite la animalele de laborator (24). Iată de ce administrarea lor nu trebuie făcută izolat ci în asociere cu o serie de alte măsuri care le măresc eficiența și anume:

— eliminarea cauzei ce a dus la încărcarea grasă (ex. alcoolism, compensarea diabetului zaharat etc.),

— tratamentul afecțiunii de bază,

— prescrierea unei cure de repaus la fel de riguros ca în cursul hepatitelor cronice și mai ales,

— prescrierea unui regim bogat în calorii și proteine, sărac în grăsime, care să conțină suficienți acizi grași nesaturați.

Substanțe cu acțiune lipotropă utilizabile în scop terapeutic

— metionina și derivații săi (ex. acetilmetionina),
— colina,
— mezoinozitolul,
— vitamina B-12 care pare să aibă un efect lipotrop prin participarea sa la metabolismul colinei,
— hiposulfitul de sodiu. Faptul că hiposulfitul de sodiu exercită un efect îl confirmă încă o dată faptul deja arătat în prima parte a prezentării că pentru a avea o asemenea acțiune nu este necesară prezența grupărilor metilice. Este probabil că în cazul în speță acțiunea lipotropă se datorește faptului că hiposulfitul poate funcționa ca un donator de sulf (14) care intervine într-un mod complex în asigurarea unei bune funcționalități a celulei hepatice. Printre altele, în cursul administrării hiposulfitului de sodiu se constată o ameliorare a randamentului metabolismului glucidic și protidic.

Indicațiile tratamentului cu medicamente cu acțiune lipotropă

1. Ficatul alcoolicilor, care în circa 66% din cazuri prezintă o remarcabilă încărcare grasă, impune în primul rînd oprirea folosirii alcoolului și apoi administrarea de medicamente cu acțiune lipotropă. În aceste condiții, într-un interval scurt, de 7—15 zile, steatoza hepatică poate dispare cu totul (45).

Se poate recurge cu succes la administrarea de Metionină în doze de 3—4 g pe zi, timp de 5—7 zile, apoi se va reduce doza la 1,5—3 g pe zi. Această ultimă doză se va administra timp de săptămîni sau luni.

Colisanul poate fi folosit de asemenea, în aceste cazuri. Se vor administra, inițial, 5—6 lingurițe pe zi, scăzîndu-se apoi doza treptat la doza de întreținere de 2—3 lingurițe pe zi.

Mezoinozitolul, sub forma preparatului Tonozit poate fi, de asemenea, util în steatozele hepatice ale alcoolicilor. Inițial se poate administra doza de 8 comprimate pe zi, apoi doza de întreținere se va fixa, mai tîrziu, în jur de 2—4 comprimate la zi.

Tratamentul de întreținere, după obținerea unui efect inițial mulțumitor, se poate face prin administrarea de Mecopar în cantitate de 3—6 drajeuri pe zi. Poate fi utilă și o altă formulă de administrare în perioada de întreținere și anume administrarea alternativă pe perioade de 10—15 zile a preparatelor lipotrope,

Tabelul VII

PREPARATE CU ACŢIUNE LIPOTROPĂ ALE INDUSTRIEI CHIMICO-FARMACEUTICE ROMÎNEŞTI

Preparatul	*Forma terapeutică*	*Compoziţie*	*Prezentare*
ACETILMETIONINA	Soluţie injectabilă 10%	Un ml conţine 0,10 g de acidum acetil-amino-methil-thiobutiricum	Cutii cu 10 fiole
COLISAN	Sirop	Cholinum hydrochloricum 20 g Excip.q.s.ad 100 ml	Flacoane de 125 ml
MAGNOSULFIT	Comprimate	Un comprimat conţine: Na hyposulfuros 0,50g Na citricum 0,125 g Mg oxidatum 0,04 g Sr bromatum 0,025 g	Tuburi cu 20 comprimate
MECOPAR	Drajeuri	Un drajeu conţine: Cholinum bitartaricum 0,2 g Methioninum 0,1 g Inositolum 0,1 g Vit. B-12 1 γ Extractum hepatis 0,2 g	Flacoane cu 50 drajeuri
METIONINA	Comprimate	Un comprimat conţine 500 mg de acidum--amino- methyl-thiobutiricum (metioninum)	Flacoane cu 20 comprimate
NATRIU HIPOSULFIT	Soluţie injectabilă 10% şi 20%	O fiolă de 10 ml, concentraţie 10% sau 20% conţine 1 g sau 2 g de Natrium hiposulfurosum	Cutii cu 100 fiole
TONOZIT	Comprimate	Un comprimat conţine 0,25 g cyclohexanhexolum	Flacoane cu 25 comprimate

Scanned with OKEN Scanner

mai ales atunci cînd bolnavul prezintă intoleranțe sau cînd suportă greu o medicație monotonă.

2. Hepatita cronică – toxică, care după POPPER și RICKETTS survine la alcoolici, cu încărcare grasă masivă a ficatului, duce la apariția unui icter și în cele din urmă la ciroza hepatică.

Tratamentul cu factori lipotropici, în acest caz, se va executa după schemele de tratament de la punctul 1 al acestui capitol, dar perioadele de dozare majoră vor fi prelungite. Se recomandă în aceste cazuri și injectarea de Vit. B-12 1000 γ la intervale de 2—3 zile. În tratamentul de întreținere a acestei afecțiuni, este de asemenea, recomandabilă administrarea în continuare a vitaminei B-12, fie folosind același dozaj la intervale mai prelungite, fie efectuînd cure periodice cu fiole ce conțin 50γ în injecții zilnice.

3. Hepatomegalia icterică cu colostază intrahepatică care survine, de asemenea, în alcoolismul cronic, este și ea reversibilă dacă se suprimă toxicul, beneficiind de un regim alimentar adecvat, asociat cu un tratament susținut cu medicamente cu acțiune lipotropă (45, 66).

4. Ficatul gras al diabeticului este susceptibil de un tratament cu substanțe cu acțiune lipotropă conform schemei de la punctul 1 al acestui capitol, cu condiția să se asigure un tratament adecvat prin regim și eventual terapia insulinică a diabetului zaharat.

5. Ficatul gras din distrofia alimentară, care survine după o durată de peste patru ani de alimentație deficitară, poate retroceda la un tratament intens cu substanțe cu efect lipotropic, dacă se corectează, în același timp, carența alimentară.

6. La indivizii supuși radiațiilor Roentgen în 30% din cazuri, se observă aspecte de încărcare grasă a ficatului. Și în aceste cazuri este indicat un tratament profilactic sau curativ cu substanțe lipotrope.

7. Steatoza hepatică a obezilor, ca și hepatopatia de iradiație, se pretează la un tratament profilactic cu medicamente cu acțiune lipotropă mai ales în perioadele în care pacientul este supus unei cure de slăbire, în cursul căreia se constată o mobilizare a lipidelor.

În afară de aceste indicații formale ale tratamentului cu substanțe cu acțiune lipotropă, se pot formula cîteva indicații facultative ale acestui tratament:

a) Hepatita virotică, formele cronică și colostatică se pot asocia în mod facultativ cu administrarea unor medica-

mente cu acţiune lipotropă. În nici un caz acest tratament nu va putea înlocui regimul şi repausul care rămîn, deocamdată, principalii piloni ai tratamentului.

b) Ciroza hepatică compensată, prezintă aceeaşi indicaţie terapeutică facultativă cu substanţe lipotrope, dacă regimul alimentar la care este supus pacientul este corect (10).

Contraindicaţii ale tratamentului cu substanţe lipotrope

1. Insuficienţele hepatice grave, precomele şi comele hepatice, nu vor fi tratate cu substanţe lipotrope în a căror compoziţie intră metionina (acetilmetionina, Mecopar etc.). Preparatele pe bază de colină se pot administra dacă nu există o sensibilitate crescută la asemenea preparate, manifestată de obicei prin apariţia de transpiraţii şi bradicardie. Administrarea vitaminei B-12 este indicată în aceste stări atît pentru efectele sale lipotropice cît şi pentru celelalte efecte metabolice pe care le are (vezi tabelul I pag. 34).

2. Este contraindicată asocierea tratamentului corticoid cu substanţe lipotrope în cazurile cu ficat gras. Dimpotrivă administrarea concomitentă a substanţelor cu acţiune lipotropă concomitent cu administrarea corticoizilor suprarenalieni în alte conjuncturi patologice, poate preveni instalarea unei steatoze hepatice datorită chiar dozării prelungite a glucocorticoizilor.

B. VITAMINOTERAPIA

Administrarea vitaminelor în bolile ficatului reprezintă un tratament adjuvant şi de multe ori facultativ. Scopul urmărit de aplicarea unui tratament vitaminic poate fi formulat astfel:

a. corectarea deficitului metabolic şi enzimatic din afecţiunile hepato-celulare;

b. suplinirea lipsurilor vitaminice ce rezultă în urma unei rezorbţii intestinale perturbate;

c. sprijinirea reacţiei de apărare a organismului împotriva unor agenţi microbieni sau virotici ce au determinat afecţiunea hepatică;

d. evitarea unora din accidentele tratamentului cu antibiotice şi din cursul corticoterapiei (vezi tabelul VIII).

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul VIII

INDICAŢIILE ŞI CONTRAINDICAŢIILE UNOR VITAMINE ÎN HEPATOPATII

Tipul afecţiunii hepatice	*Vitamine indicate*	*Vitamine contraindicate*
Boli hepato-celulare însoţite de icter	B-1, B-2, B-6, Acid pantotenic, Acid para-aminobenzoic, C, E	În doze mari: Acid nicotinic, Biotina, Vit. K
Boli hepato-celulare fără icter	Identic fără restricţie la acidul nicotinic	Biotina şi Vit. K în doze mari
Ictere mecanice intra sau extrahepatice	Vit. liposolubile A,D,E,K	Acidul nicotinic (PP)
Hepatopatii virotice sau infecţioase	Vit. C, B-12	Vit. PP
Corticoterapia în boli ale ficatului	B-12, E, K	—
Antibioterapia în bolile ficatului	Vitaminele grupului B	—
Încărcare grasă a ficatului	E, A, PP	Biotina

Ţinînd seama de scopul tratamentului vitaminic, o regulă generală, în cursul aplicării lui la pacienţi cu afecţiuni hepatice, va fi ca administrarea preparatelor respective să se facă în doze superioare sau cel puţin egale cu necesităţile zilnice normale ale individului sănătos (tabelul IX).

INDICAŢII TERAPEUTICE

1. *Boli hepatocelulare însoţite de icter*

Ca tip de afecţiuni din acest grup de hepatopatii sînt de luat în considerare hepatita virotică şi cirozele hepatice cu icter. În ambele aceste tipuri de boli ale ficatului există indicii clinice

Scanned with OKEN Scanner

Tabelul IX

NECESITATE DE VITAMINE LA COPIL ŞI ADULT PE ZI

Vitamina	Copil	Adult
A	1500 U.I.	6000 U.I.
B-1	1 mg	1—3 mg
B-2	1,5 mg	id.
B-6	0,2—0,3 mg	1,5—2 mg
B-12	1 g	1 g
C	30 mg	50 mg
D	600—700 U.I.	300—400 U.I.
E	14 mg	15—19 mg
K	?	?
PP	1—5 mg	10—15 mg

şi biologice asupra spolierii zestrei enzimatice a celulelor hepatice interesate de procesul patologic şi prin aceasta a ficatului şi organismului în general. În tabelul I de la pag. 34 au fost redate în mod rezumativ participările vitaminelor din grupul B la constituirea diferitelor enzime ale celulei hepatice. Din examinarea lui rezultă şi indicaţia folosirii în practică a acestor vitamine, cu excepţia Vitaminei PP. Într-adevăr observaţia lui MATTEI (19, 73) după care administrarea acidului nicotinic, chiar în dozele terapeutice de 30 mg (echivalentul unei fiole de Vitamina PP 3% de 1 ml) produce creşteri ale bilirubinemiei ce merg pînă la 200% din valoarea iniţială. Faptul acesta poate şi trebuie să constituie o contraindicaţie în ceea ce priveşte administrarea acestui compus în bolile hepato-celulare însoţite de icter, în ciuda participării sale la formarea DPN şi TPN-lui.

O altă contraindicaţie în bolile cu distrugeri celulare hepatice o constituie o vitamină din alt grup, Vitamina K. Folosirea sa în mod rutinier în orice afecţiune hepatică cronică, în speranţa că se va reuşi corectarea urmărilor hipoprotrombinemiei ce le însoţeşte, sau că s-ar putea preveni aceste manifestări, nu poate duce la rezultatele scontate fiindcă în aceste cazuri este vorba de o producţie deficitară de protrombină a hepatocitului lezat, leziune pe care vitamina K nu o poate corecta. Mai mult decît atît, administrarea acestei vitamine în doze mari, produce şi ea o creştere a bilirubinemiei şi uneori chiar o scădere a protrombinemiei. Mecanismul exact al efectului toxic manifestat de dozele

Scanned with OKEN Scanner

mari de Vitamina K, în aceste cazuri, este încă obscur. Cercetările de pînă acum sugerează următoarele posibilităţi:

— produc o epuizare a hepatocitului,
— inhibă conjugarea bilirubinei,
— creşte procesul de hemoliză (61).

O contraindicaţie asemănătoare o constituie administrarea de Biotină în mod prelungit şi în doze mari (65); ea produce o încărcare grasă a ficatului, ce ţine probabil de faptul că această vitamină este o coenzimă a sintezei de acizi graşi pe calea malonyl-coenzimei A aşa cum a demonstrat recent LYNEN (24).

Dimpotrivă, folosirea unei alte vitamine liposolubile, a vitaminei E, pare să fie foarte indicată în bolile cu distrugeri hepatocelulare. În asemenea stări s-a putut demonstra existenţa unui dezechilibru a sistemelor oxido-reductoare în sensul unei tendinţe spre producerea de procese oxidante. Datorită acestei devieri, o serie de substanţe metabolic active, cum ar fi de exemplu glutationul a cărui sinteză se face în mod principal în celula hepatică, sînt inactivate. De asemenea, acizii graşi polienici sînt supuşi unor procese oxidative excesive (14, 71) (70) fapt ce duce la apariţia unor substanţe cu acţiune citotoxică. Se pare că vitamina E (70) ar avea capacitatea de a activa ca agent antioxidant *in vivo*. De aci decurge utilitatea sa în unele afecţiuni hepatice în care distrugerea celulară întinsă presupune o perturbare a proceselor oxido-reductoare din organism.

În concluzie, în afecţiunile hepato-celulare însoţite de icter, tratamentul polivitaminic este indicat, fără a fi obligator, dacă se asigură în acelaşi timp un regim alimentar potrivit. Dintre preparatele industriei noastre chimico-farmaceutice se va recomanda în primul rînd preparatul „Viplex“ care reuneşte aproape toate vitaminele utile în asemenea afecţiuni. Conţinutul său în vitaminele contraindicate în doze mari (vezi tabelul VIII) este mic, astfel încît nu este de temut un efect nociv. Doza utilă de Viplex este de 2—3 drajeuri pe zi.

Un alt preparat peroral util poate fi „Vitamina B complex“ care conţine cantităţi mai puţin controlate din punct de vedere cantitativ de vitamine dar în compoziţia căreia intră în plus acidul pantotenic, folic, paraminobenzoic şi inozitolul. Conţinutul său în acid nicotinic este mai mic decît a preparatului „Viplex“. Administrarea se va face în doze de 4—6 drajeuri pe zi. Preparatul injectabil cu aceeaşi denumire conţine 50 mg acid nicotinic, doză care de fiecare dată s-a dovedit a produce hiperbilirubinemii

destul de persistente (19) astfel încît evitarea lui la icterici este un semn de prudență.

Este utilă asocierea drajeurilor de vitamina E 30 mg atît cu preparatul Viplex, care conține deja mici cantități din α-tocoferol, cît și cu drajeurile de Vitamina B complex. Doza de vitamina E va oscila între 2—4 drajeuri pe zi.

La bolnavii anorexici sau la cei a căror stare generală este gravă se va da preferință preparatelor injectabile: vitamina B-1 (fiole a 10, 25 sau 100 mg), vitaminele B-2, B-6, și B-12 din grupul vitaminic B și a vitaminei E 1% sau 3%, administrate zilnic în formele grave sau în raport cu asigurarea necesității vitaminice zilnice a individului normal (vezi tabelul IX).

[2. *Boli hepato-celulare fără icter*

Din grupul bolilor hepato-celulare fără icter, dintre care reprezentanții principali sînt hepatita cronică și cirozele hepatice anicterice, nu se desprind indicații terapeutice mult diferite de ale bolilor hepato-celulare icterice. Singura mențiune care merită să se facă este că la acești pacienți nu se mai impune restricția de vitamină PP. De aceea, se poate recurge în plus la preparatul „Electovit", în cantitate de 3—6 drajeuri pe zi. El conține acidul nicotinic în proporție de 10 mg pe drajeu. În cazurile în care etiologic afecțiunea hepatică este legată de o stare de denutriție prelungită prin aport exogen insuficient, administrarea Electovit-ului îmbracă un caracter preferențial. Se poate recurge, eventual, în vederea lărgirii spectrului vitaminic administrat, la alternarea în timp a curelor de Electovit cu Viplex, fiind vorba de tratamentul cronic al unor boli cronice. Durata unei cure se poate stabili de exemplu la 15 zile cu sau fără pauze intercalate.!

3. *Icterele mecanice intra sau extrahepatice prelungite*

În cazul icterelor mecanice prelungite, de origine intra sau extrahepatică, în care absența bilei din intestin influențează în mod negativ resorbția vitaminelor liposolubile, administrarea parenterală a vitaminelor A, D, E și K poate fi utilă, în măsura acoperirii nevoilor zilnice ale organismului (vezi tabelul IX).

Pentru scăderea hiperbilirubinemiei se poate asocia un tratament cu doze masive de Vitamina C — aproximativ 10 g pe zi —

Scanned with OKEN Scanner

în perfuzii. Acest tratament recomandat de şcoala elveţiană îşi are justificarea în formele cronice inoperabile de ictere mecanice sau pre şi postoperator în formele operabile (5).

Ca şi în cazul afecţiunilor hepatice celulare icterice, se va evita administrarea de Vitamina PP. Tratamentul cu acid nicotinic a fost preconizat pentru scăderea hipercolesterolemiei ce însoţeşte unele ictere mecanice, dar efectul său de creştere a bilirubinemiei obligă pe practician să se abţină de la administrarea sa.

4. *Hepatitele virotice acute*

Faptul că nu există deocamdată medicamente active împotriva virusului hepatitei virale a dus la folosirea temporară a diferitelor medicamente despre care se credea că exercită un efect antivirotic. Aşa s-au petrecut lucrurile — de exemplu — cu unele antibiotice cu spectru larg, iar dintre vitamine acidului ascorbic i s-a atribuit un asemenea efect. Cercetările par să arate că, într-adevăr, dozele de peste 10 g Vitamina C pe zi ar exercita un efect virulicid (5). S-au administrat în acest scop cantităţi de 10—30 g vitamina C în perfuzii intravenoase. Rezultatele obţinute indică o scădere rapidă a hiperbilirubinemiei şi o creştere a diurezei la bolnavii astfel trataţi.

Mecanismul de acţiune al acestui tratament a fost mult discutat. Dacă se face abstracţie de ipoteza virulicidă a acidului ascorbic rămîn încă o serie de explicaţii care fac ca administrarea vitaminei C în hepatita virotică să pară utilă, chiar dacă nu se va recurge la doze atît de mari:

— ameliorarea metabolismului protidic şi glucidic,

— modificarea permeabilităţii capilare şi prin aceasta un efect antiinflamator,

— intervenţia vitaminei C în sistemele oxido-reductoare hepatice perturbate în cursul lezării parenchimului acestui organ.

Dozele foarte mari de Vitamina C acţionează, foarte probabil, ca un agent „stressant", de aceea azi, cînd tratamentul corticoid este accesibil tuturor clinicienilor, o asemenea administrare nu mai pare justificată. Se va recurge deci la doze care vor varia între 100 mg şi 1 g pe zi peroral sau parenteral în injecţii intramusculare sau intravenoase.

5. *Vitaminoterapia în cursul corticoterapiei*

Vitaminoterapia în cursul corticoterapiei bolilor hepatice are în primul rînd, un scop preventiv: evitarea efectelor secundare ale glucocorticoizilor, respectiv prevenirea apariţiei ulceraţiilor

Scanned with OKEN Scanner

tractusului digestiv și a sîngerărilor, a osteoporozei și a scăderii rezistenței organismului față de diferiții agenți patogeni.

Se recomandă asocierea corticoterapiei cu administrarea de Vitamina K și C în dozele uzuale la indivizii la care există prezumții despre eventualitatea unor complicații hemoragice din partea tubului digestiv (vechi ulceroși, gastrite cronice etc.). Asocierea vitaminei K se va face cu prudență atunci cînd, sub tratamentul corticoid, se pregătește sau se efectuează o intervenție chirurgicală, fiindcă în aceste situații există de multe ori pericolul unei tendințe la tromboze.

Administrarea vitaminei B-12 în doze mari combinată cu Vitamina E și Levuloză (miere de albine) a fost recomandată recent de Hadnagy și Kelemen (29) pentru evitarea apariției manifestărilor Cushingoide și a celor de tip ulceros în cursul corticoterapiei.

6. *Vitaminoterapia în cursul tratamentelor cu antibiotice*

Administrarea pentru perioade mai îndelungate a antibioticelor cu resorbție intestinală mai redusă poate duce la un dezechilibru biologic al florei tubului digestiv. Dispariția unor microorganisme care aveau rol în producerea vitaminelor din grupul B, a vitaminei K și acidului folic, precum și apariția unor germeni consumatori de Vitamina B-12 și acid folic, impun asocierea acestor tratamente cu Vitaminele grupului B (Electovit, Viplex, Vitamina B Complex) administrate peroral precum și injectarea unor preparate vitaminice (de exemplu Vitamina B-12), mai ales cînd antibioterapia se face la un hepatopat (68).

Acest punct de vedere a fost recent combătut susținîndu-se că manifestările enterocolitice ce apar la bolnavii tratați cu antibiotice perorale ar ține de scăderea rezistenței, de condițiile circulatorii și de alți factori complecși ai organismului pacientului, datoriți afecțiunii de bază și nu de efectul pe care antibioticul îl are asupra florei microbiene intestinale (43). Observația clinică de fiece zi pare să aducă un sprijin acestui punct de vedere prin faptul că apariția tulburărilor prin atibioterapie, ca și escarele de exemplu, apar numai la anumiți pacienți aflați într-un fel de stare anergică, dacă se poate folosi un asemenea termen în sens mai larg. Oricum ar fi, însă, în cursul hepatopatiilor tratate cu antibiotice asocierea vitaminoterapiei este o măsură de prevedere folositoare.

Scanned with OKEN Scanner

7. *Vitaminoterapia în încărcarea grasă a ficatului*

În „ficatul gras", alături de factorii lipotropi și măsurile dietetice adecvate etiologiei, asocierea unor vitamine poate fi de un real folos.

O serie de fapte îndreptățesc această conduită terapeutică. S-a observat, de exemplu, că administrarea în exces de substanțe grase, de tipul acizilor grași polinesaturați, sau administrarea de grăsimi alterate animalelor de experiență duce la formarea în exces a peroxizilor corespunzători. În asemenea condiții experimentale se constată (la șobolan, porc etc.) apariția de necroze hepatice întinse ale ficatului cu o distribuție anormală a grăsimilor și îngroșarea traveelor conjonctive intra-lobulare hepatice. Această *hepatoză dietetică*, poate fi prevenită prin administrarea de Vitamina E (33, 49, 50). În aceste cazuri α-tocoferolul pare să acționeze ca un antioxidant, împiedicînd scindarea oxidativă a grăsimilor din corp (70, 71). Faptul că în unele afecțiuni hepatice degenerative s-a găsit un nivel scăzut al Vitaminei A și în parte al Vitaminei E din sînge (32) sugerează de asemenea, utilitatea asocierii acestor factori la substanțele lipotrope, în tratamentul degenerescenței grase a ficatului, indiferent de etiologia sa.

Observația lui ALTSCHUL și col. din 1955, conform căreia se observă o scădere a colesterolemiei la indivizii normali și hipercolesterolemici după ingerarea a 1—4 g de acid nicotinic în 24 ore precum și cercetările ulterioare care au arătat că un tratament prelungit cu vitamina PP, în doză de peste 3 g pe zi, duce la scăderea colesterolemiei, lipidemiei totale și nivelului colesterolului din β-lipoproteine (1) sugerează că, în cazurile în care încărcarea grasă a ficatului este însoțită de o hiperlipemie, administrarea nicotinamidei poate fi indicată. Dozajul va fi în funcție de modul în care reacționează bolnavul la medicament, de faptul dacă coexistă sau nu o tendință la hiperbilirubinemie și de etiologia încărcării grase. În orice caz nu se va recurge la dozele masive despre care s-a vorbit mai sus, avînd în vedere că vitamina PP nu va fi singurul agent terapeutic utilizat. Accentul se va pune, în general, pe regimul alimentar, asocierea vitaminoterapiei rămînînd ca un factor terapeutic prețios dar ajutător.

C. MEDICAȚIA ANABOLIZANTĂ

Tabloul clinic al unora din bolile ficatului prezintă numeroase asemănări cu al stărilor de denutriție proteică. Aceasta se petrece mai ales în hepatitele cronice și în ciroze. Pe de altă parte existența

Tabelul X

PREPARATELE VITAMINICE ALE INDUSTRIEI CHIMICO-FARMACEUTICE ROMÎNEŞTI UTILE ÎN HEPATOPATII

Preparatul	*Forma terapeutică*	*Compoziţie*	*Prezentare*
ELECTOVIT	Drajeuri	Un drajeu conţine: Vitamina B-1 6 mg Vitamina B-2 6 mg Vitamina B-6 3 mg Vitamina B-12 2 mg Vitamina PP 10 mg Calcium pantotenicum 10 mg Extr.hep.sicc. 100 mg Calcium fosforicum tribasicum 50 mg	Flacoane cu 30 drajeuri
POLIVITAMINE	Drajeuri	Un drajeu conţine: Vit. A 1250 U. ,, B-1 0,5 mg ,, B-2 0,5 mg ,, C 10 mg ,, D-2 250 U ,, PP 3 mg	Cutii cu 100 drajeuri
ROMAVIT	Comprimate	Un comprimat conţine 0,50 g de acidum para amino-benzoicum	Cutii cu 20 comprimate
VIPLEX	Drajeuri	Un drajeu conţine: Vit. A 2000 U Vit. B-1 5 mg. Vit. B-2 1,2mg Vit. B-6 1,6 mg Vit. PP 3 mg Vit. C 50 mg Vit. D-2 250 U Vit. E 3 mg Vit. P 5 mg Lecitina 15 mg	Flacoane cu 30 drajeuri
VITAMINA A	Drajeuri	Un drajeu conţine: Vit. A 10 000 U	Cutii cu 50 drajeuri
	Soluţie uleioasă injectabilă	Un ml conţine: Vit. A 300 000 U	Cutii cu 10 fiole
	Soluţie uleioasă pentru uz intern	Un ml soluţie conţine Vit. A 30.000 U 1 ml: 30 picături	Flacoane cu 5ml

Preparatul	*Forma terapeutică*	*Compoziția*	*Prezentare*
VITAMINA B COMPLEX	Drajeuri	Un drajeu conține: extr. uscat de drojdie de bere 0,10 g	Cutii cu 50 drajeuri
	Soluție injectabilă	O fiolă de 2 ml conține: Vit. B-1 10 mg Vit. B-2 2 mg Vit. PP 50 mg Vit. B-6 6 mg	Cutii cu 5 fiole
VITAMINA B-1	Comprimate	Un comprimat conține 10 mg Vit. B-1	Cutii cu 40 comprimate
	Soluție apoasă injectabilă	Fiole a 1 și 2 ml cu 10, 25, 100 mg Vit. B-1	Cutii cu 3 și 5 fiole
VITAMINA B-2	Soluție apoasă injectabilă	Fiole a 1 și 2 ml cu 5 și 10 mg Vit. B-2	Cutii cu 5 fiole
VITAMINA B-6	Soluție apoasă injectabilă	Fiole a 2 ml cu 50 mg Vit. B-6	Cutii cu 5 fiole
VITAMINA B-12	Soluție apoasă injectabilă	Fiole a 1 ml cu 50 γ și 1000 γ de Cyanocobalaminum	Cutii cu 5 fiole
VITAMINA C	Comprimate	Un comprimat conține 50 mg sau 200 mg acid ascorbic	Flacoane cu 40 și 20 comprimate
	Soluție apoasă injectabilă	O fiolă conține 200 sau 500 mg acid ascorbic	Cutii cu 10 sau 5 fiole
VITAMINA D-2	Soluție uleioasă injectabilă	O fiolă conține 400.000 sau 600.000 U.I. Vit. D-2	Cutii cu 1 fiolă
VITAMINA E	Drajeuri	Un drajeu conține 30 mg α-tocopherolum aceticum	Flacoane cu 30 drajeuri
	Soluție uleioasă injectabilă	Un ml conține 10 mg sau 30 mg α-tocopherolum aceticum	Cutii cu 5 fiole

Tabelul X (continuare)

Preparatul	*Forma terapeutică*	*Compoziția*	*Prezentare*
VITAMINA K-3	Soluție apoasă injectabilă 1%	Un ml conține: 10 mg 2-methyl-1,4-naphtochinonum natrium bisulfurosum	Cutii cu 5 fiole
VITAMINA PP	Comprimate	Un comprimat conține 0,10 g Vit. PP	Flacoane cu 40 comprimate
	Soluție apoasă 3% sau 5%	O fiolă conc. 3% conține 0,03 g PP. O fiolă conc. 5% conține 0,10 g PP	Flacoane cu 5 fiole a 1 și 2 ml

unei disproteinemii este de asemenea, un numitor comun al multor hepatopatii (36) ceea ce indică, o dată mai mult, existența unei perturbări importante în metabolismul proteinic.

În sfîrșit, tratamentele prelungite cu corticoizi, preparate cunoscute pentru efectele lor catabolice asupra proteinelor, ridică și el problema necesității unei medicații care să corecteze aceste devieri metabolice.

Dintre preparatele reputate ca avînd un efect anabolizant desprindem: Vitamina B-12 și Steroizii anabolizanți.

1. VITAMINA B-12

Numeroase cercetări experimentale au demonstrat existența unui efect de tip anabolic, în sensul unei sinteze proteice crescute, la animalele de laborator, sub influența vitaminei B-12 (15). Există și cercetători care se îndoiesc de acțiunea directă a acestei vitamine în proteinogeneză (72).

La individul uman vitamina B-12 ar influența metabolismul proteic în trei moduri diferite:

a) stimulînd sinteza de metionină necesară anabolismului proteic. Sinteza proteinelor este limitată în corp de cantitatea de metionină disponibilă (69);

b) favorizînd sinteza acidului ribonucleic (ARN) care la rîndul său acționează ca matrice în sinteza proteică (vezi partea I-a pag. 26) (34). Această ipoteză pare confirmată de observația

că bazofilia citoplasmatică (ARN+ADN) în ficatul animalului în deficit de Vitamina B-12 scade. Efectul inhibiției din carența de Vitamina B-12 s-ar manifesta la început în celulele cu conținut mai mare de ARN (15);

c) stimulînd, *in vivo* ca și *in vitro*, incorporarea acizilor aminați în proteine, activînd ca un cofactor în cursul acestui proces.

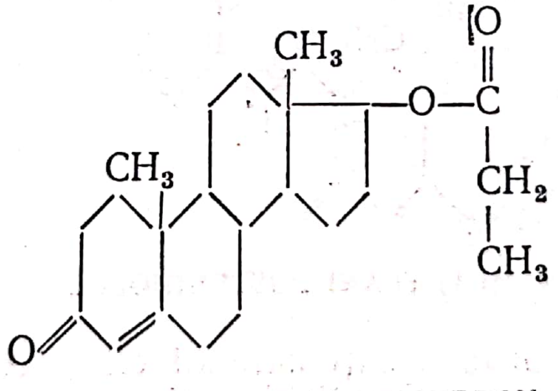
Oricare ar fi modul de acțiune al preparatului, chiar dacă el s-ar mărigini la o simplă stimulare a apetitului, folosirea sa este recomandabilă în bolile hepatice cronice, însoțite de semnele unei dezechilibrări a metabolismului proteic, în sens catabolic.

Asupra modului său de administrare și dozajului a se vedea capitolul închinat vitaminoterapiei.

2. STEROIZII ANABOLIZAȚI

a. STEROIZII ANABOLIZANȚI NATURALI

Deși se descrie o acțiune anabolică asupra țesutului osteoid, a estrogenilor, cel mai eficient dintre steroizii anabolizanți naturali rămîne *testosteronul*. Administrarea sa se însoțește, pe plan metabolic, de o retenție netă a azotului, cu o scădere a eliminării de uree pe cale renală. Această retenție este dependentă, în anumite limite, de aportul exogen de azot. Concomitent cu azotul se reține potasiul, fosforul și sulful, în raport corespunzător sintezei proteice. Se constată în același timp o scădere netă a catabolismului acizilor aminați (28).



PROPIONAT DE TESTOSTERON

Ca și alți hormoni steroizi Testosteronul favorizează rezorbția efectivă a sodiului și apei din tubii renali distali, ceea ce poate duce cu timpul la retenția de apă și edem.

Concomitent cu aceste manifestări pe plan metabolic, testosteronul determină unele manifestări cu caracter endocrin:

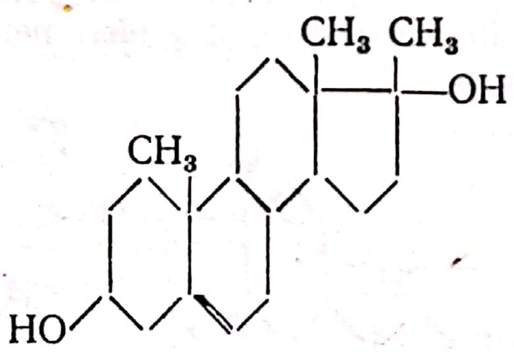
— la bărbat suprimarea spermatogenezei postpubertal, osificarea prematură a epifizelor prepubertal. În acelaşi timp se observă scăderea secreţiei de steroizi suprarenali, probabil datorită inhibării hipofizare şi diminuării secreţiei de ACTH.

— la femei apariţia unora din caracterele sexuale secundare masculine, uneori creşterea clitorisului (28).

b.STEROIZII ANABOLIZAŢI SINTETICI

Pentru evitarea efectelor colaterale endocrine, uneori de nedorit, s-au sintetizat o serie de substanţe steroide ce-şi păstrează efectul anabolic. În toţi compuşii aceştia nucleul steroid a fost menţinut, cu un anumit grad de nesaturare la inelul A. Modificările faţă de Testosteron constau din adăugarea de grupe nesaturate în poziţia 1 a nucleului A, adăugarea de radicali metil, etil sau fenil-propionici în poziţia 17.

Preparatul industriei noastre chimico-farmaceutice, Madiolul, este un methylandrostendiol, care diferă de Testosteron prin prezenţa dublei legături la inelul B între carbonii 5—6, prin prezenţa la carbonul 3 a grupei OH iar la carbonul 17 a grupelor CH_3 şi a unui OH.



METHYLANDROSTENDIOLUL

Atît steroizii anabolizanţi naturali cît şi cei sintetici determină unele efecte asupra funcţiei hepatice, ceea ce face ca folosirea lor în bolile hepatice să aibă indicaţii limitate. Este vorba de tendinţa acestor preparate de a produce retenţii ale bilirubinei în sînge, care îmbracă aspectul unui icter colostatic (9, 52) cu creşterea SGOT în sînge şi a fosfatazei alcaline. Aceste modificări

Scanned with OKEN Scanner

sînt reversibile şi revin la normal într-o perioadă scurtă de timp după oprirea administrării preparatului (53). Viteza lor de instalare depinde de starea ficatului înainte de aplicarea tratamentului steroidian respectiv. Am avut ocazia să observăm o pacientă care prezenta o hiperlipemie masivă, cu mare încărcare grasă a ficatului şi la care a fost suficient un tratament de cîteva zile pentru a determina creşterea bilirubinemiei. De altfel într-o serie de cercetări cu procedeul clearance-ului hepatic la bilirubina endogenă (19) s-a putut nota că este suficientă administrarea unei doze de 50 mg de Methyltestosteron pentru a apare o scădere a valorii clearance-ului respectiv. Mecanismul prin care se produce icterul acesta de tip colostatic a fost interpretat, prin prisma şcolii romîneşti (52) asupra funcţiei hepatice (vezi partea I-a pag. 12—15) ca fiind datorit unei resorbţii crescute de apă de către celula hepatică. Rezultatul imediat al acestei devieri funcţionale va fi apariţia unei bile mai vîscoase cu formarea ulterioară de trombi biliari şi sindrom colostatic secundar.

Indicaţiile tratamentului cu steroizi anabolizanţi în hepatopatii

1. Convalescenţa hepatitei virotice, poate beneficia de administrarea steroizilor anabolizanţi, mai ales dacă în cursul bolii s-a făcut uz de corticoizi.

Se poate recomanda o cură de 2—3 săptămîni cu doze mici de Madiol, respectiv maximum 15 mg pe zi la bărbat şi 10 mg pe zi la femee. La bărbaţi precum şi la femei în perioada postclimacterică se pot folosi şi steroizi anabolizanţi naturali, sub forma injecţiilor intramusculare de 10 mg Testosteron pe zi.

2. În hepatitele cronice, în scopul de a redresa starea generală şi a corecta starea disproteinemică şi în special în cursul tratamentelor cu corticoizi se pot administra fără pericolul producerii unei colostaze intrahepatice, doze de cca. 10 mg Madiol pe zi, pe perioade de 2—3 săptămîni. Se recomandă alternarea medicaţiei anabolizante steroide cu Vitamina B-12 şi Extracte hepatice (27).

3. În cirozele hepatice compensate dozarea administrării steroizilor va fi asemănătoare cu cea din hepatitele cronice, dar numai în perioadele în care se administrează corticoizii, în vederea corectării osteoporozei şi tendinţei la catabolism proteic (27, 59).

4. O indicaţie recent propusă este cea a tratamentului pruritului din icterul mecanic cu Metiltestosteron. Ca efecte colaterale se notează accentuarea icterului, scăderea colesterolemiei

și masculinizarea la femei (23). O asemenea conduită terapeutică se poate recomanda în icterele mecanice neoplazice, inoperabile.

În cursul tuturor acestor tratamente anabolizante se va recomanda pacientului un regim hiposalin și se vor efectua probele hepatice funcționale (Clearance, Transaminaze) în mod repetat, pentru a se putea surprinde la timp orice efect nociv (26).

Tabelul XI

PREPARATE STEROIDE ANABOLIZANTE ALE INDUSTRIEI CHIMICO-FARMACEUTICE ROMÎNEȘTI

Preparatul	*Forma terapeutică*	*Compoziție*	*Prezentare*
MADIOL	Comprimate pentru administrare sublinguală	Un comprimat conține: 0,025 g Methylandrostendiolum	Flacoane cu 20 comprimate
	Suspensie apoasă injectabilă	Un ml conține 0,025 g Methylandrostendiolum	Cutii cu 10 fiole
TESTOSTERON	Soluție uleioasă injectabilă	Un ml conține 10 mg sau 25 mg Testosteronum propionicum	Cutii cu 3 fiole

D. HEPATOTERAPIA ÎN HEPATOPATII

Hepatoterapia prin produse hepatice injectabile se situează, din punct de vedere al modului de acțiune, între medicația vitaminică și cea anabolizantă (a se vedea subcapitolele precedente). Studiul biochimic și cu ajutorul elementelor trasoare, marcate cu izotopi radioactivi, a permis să se precizeze în mare măsură compoziția preparatelor hepatice injectabile deși nu se poate vorbi de cunoașterea integrală a ei: o serie de factori încă neidentificați sînt prezenți în extractele hepatice (46, 64).

O trecere rapidă în revistă a principiilor activi conținuți în extractele hepatice va deschide o perspectivă asupra utilității lor în terapia bolilor hepatice.

Extractele hepatice folosite în terapeutică conțin în primul rînd, două substanțe cu deosebită importanță în metabolism; acidul folic și Vitamina B-12. Ficatul este organul cel mai bogat în acid folic. Prezența alături de el a vitaminei B-12 permite trecerea formelor alimentare, inactive, ale acidului folic în acidul

monopteroylglutamic — sau vitamina Bc — forma sa activă. Este foarte posibil, pe de altă parte, că prezența conjugazei vitaminei B-12, ca și a factorului intrinsec, să permită trecerea vitaminei B-12 conjugate în starea de vitamina B-12 liberă (64).

Pe lîngă activitatea lor în hematopoeză vitamina B-12 și acidul folic au un efect favorabil asupra parenchimului hepatic. Prima intervine în biosinteza grupelor metilice labile, în sinteza acetilcolinei și în metabolismul acidului pantotenic. Acidul folic, la rîndul său, joacă un rol important în sinteza acizilor aminați serina, metionina și histidina. Prin aceste acțiuni metabolice, cele două componente principale ale extractelor hepatice capătă o importanță anabolică și pot îndeplini funcția de protejare a celulei hepatice (a se vedea și tabloul de la pag. 34).

Alături de acești factori activi în procesele metabolice, extractele hepatice conțin și numeroși acizi aminați într-o proporție foarte favorabil echilibrată. Unii din aceștia sînt indispensabili pentru sinteza substanțelor proteice. Lipsa lor împiedică sinteza proteinelor, fapt pentru care ei au fost denumiți „factori limitanți". Este adesea suficientă o cantitate minimală dintr-un factor limitant pentru ca proteina să poată fi sintetizată și să capete toată valoarea sa biologică (47).

Dintre acizii aminați prezenți în extractele hepatice, glicocolul, metionina, triptofanul și histidina intervin în hematopoeză, iar alții — metionina, cistina — au acțiune lipotropă.

Datorită proporției și calității acizilor aminați conținuți, extractele hepatice pot exercita o acțiune de corectare a stărilor

Tabelul XII

CONȚINUTUL ÎN ACIZI AMINAȚI A FICATULUI PROASPĂT
g la 100 g PROTEINE

Factori limitanți	*Valoare medie*	*Acizi aminați neesențiali*	*Valoare medie*
Fenilalanina	5,75	Alanina	4,7
Izoleucina	5,1	Arginina	6,3
Leucina	8,40	Asparagina	6,9
Lyzina	7 ,15	Cistina	1,4
Methionina	2,70	Glicocol	8,25
Treonina	4,85	Glutamic	10,6
Triptofan	1,55	Histidina	2,65
Valina	6,25	Prolina	—
		Serina	7,30
		Tyrozina	4,25

Scanned with OKEN Scanner

disproteinemice şi a hipoproteinemiei ce însoţeşte afecţiunile hepatice, exercitîndu-şi funcţia lor anabolizantă.

Alături de acizii aminaţi şi în strînsă legătură metabolică şi funcţională cu aceştia sînt substanţele purinice conţinute de asemenea, în extractele hepatice (vezi pag. 29—31 Sinteza proteică în celula hepatică); xantina, adenina, hipoxantina. Datorită lor regenerarea ţesutului hepatic devine posibilă, mai ales dacă se ţine seama de prezenţa vitaminei B-12 şi a acidului folic.

Purinele mai sînt necesare pentru buna funcţionare a celulei hepatice pentru formarea unor complexe gluco-lipido-proteice care au rolul de a împiedica acumularea de grăsimi în stare liberă în protoplasmă.

În sfîrşit, purinele şi pirimidinele sînt utilizate în sinteza unor importante sisteme enzimatice. Ele contribuie în a conferi preparatelor respective un rol de protecţie a celulei hepatice şi de adjuvant în procesele anabolice.

Vitaminele din complexul vitaminic B sînt şi ele prezente în cantităţi considerabile în extractele hepatice. Ficatul proaspăt conţine mari cantităţi din vitamina B-6, B-2, acid pantotenic şi vitamina PP. Cantităţile din vitaminele B-1 şi biotină sînt mai moderate. Rolul tuturor acestor vitamine în terapia hepatopatiilor a fost dezvoltat în capitolul închinat Vitaminoterapiei iar importanţa lor din punct de vedere metabolic a fost expusă în prima parte a acestei prezentări. Datorită lor extractele hepatice se apropie, în ceea ce priveşte eficienţa şi modul de acţiune terapeutică de vitaminoterapia complexă.

Despre ficat se ştie că este unul din ţesuturile de depozitare a oligoelementelor. Fiecare din acestea intervin în procese metabolice complexe, astfel încît şi ele sînt indispensabile pentru buna funcţionare a organului respectiv şi a întregului organism. Există apoi o interacţiune a lor cu vitaminele (vezi tabelul XIII) şi cu enzimele din corp, astfel încît administrarea lor, în special în acele afecţiuni în care integritatea celulei hepatice suferă, devine utilă şi necesară.

INDICAŢII TERAPEUTICE ALE EXTRACTELOR DE FICAT ÎN HEPATOPATII

Extractele hepatice sînt indicate în toate afecţiunile hepatice în care vitaminoterapia cu factori din grupul B este utilă (vezi subcapitolul Vitaminoterapia) precum şi în situaţiile în care se

Tabelul XIII

OLIGOELEMENTELE DIN FICAT (CANTITATE, CUPLARE ENZIMATICĂ SAU FUNCȚIONALĂ ȘI ROL METABOLIC)

Oligo-element	*Mg la 100 g de ficat proaspăt*	*Cuplare enzimatică sau funcțională*	*Rol metabolic în organism*
Fe	8,5	Hemoglobină Myoglobină	Transportul O_2 în org.
		Catalaza	Scindare peroxizi
		Citocromi	Transport electronic în oxidarea terminală
Cu	7,4	Tirozinaza Ceruloplasmina	Formarea melaninei Polifenoloxidare
		Uricază Butiril-CoA-dehidrogenaza	Oxidarea acizilor grași
Zn	0,9—1,6	Carboanhidraza Carboxipeptidaza	Scindarea acidului carbonic Scindarea peptidelor Oxidoreduceri
		Dehidrogenaza (lactică, glutamică)	
Mn	0,9	Peptidaze (activator)	Scindarea proteinelor
Co	0,02	Activator al peptidazelor Component al vitaminei B-12	Scindarea proteinelor

scontează un efect anabolizant (vezi subcapitolul Medicația anabolizantă). Cîteva indicații practice ni se par, totuși, folositoare:

1) tratamentul cu extracte hepatice, în bolile ficatului, se va face sub forma unor cure repetate. Durata unei cure și frecvența lor va fi stabilită în funcție de gravitatea afecțiunii respective și de modul său evolutiv.

În convalescența unei hepatite virotice sînt suficiente cure lunare de 12—15 zile, în primele trei luni. În hepatitele cronice și cirozele fără semnele unei encefalopatii portale, curele vor fi mai prelungite, pînă la 21 zile și se vor repeta lunar;

2) în precomele și comele hepatice este de recomandat ca hepatoterapia să cedeze locul tratamentului cu preparate vitaminice simple;

3) toate preparatele hepatice injectabile, în cazuri izolate, pot da reacții de hipersensibilitate (prurit, înroșire și infiltrare la locul injectării, urticarie și foarte rar stări de șoc) deși în procesul lor de fabricare se urmărește eliminarea substanțelor ce ar

putea determina în mod curent asemenea manifestări. La pacienţii la care apar asemenea manifestări se va încerca tratamentul cu preparate vitaminice. Se poate, eventual, încerca o desensibilizare începînd cu diluţia de 1/100.000 şi sporind treptat concentraţia. Cura de desensibilizare poate fi scurtată sau se poate eventual renunţa la ea dacă se administrează un antihistaminic (Anafilin, Romergan);

4) în sindroamele de hiperbilirubinemie post hepatită virotică este indicat să se renunţe la hepatoterapie. Extractele hepatice pot fi înlocuite cu preparate vitaminice. Administrarea preparatelor de ficat condiţionează uneori menţinerea unor nivele ridicate ale bilirubinemiei.

Tabelul XIV

PREPARATE ALE INDUSTRIEI CHIMICO-FARMACEUTICE ROMÎNE CARE CONŢIN EXTRACTE HEPATICE

Preparatul	*Forma terapeutică*	*Compoziţie*	*Prezentare*
NEOHEPAR	Soluţie injectabilă	O fiolă de 2 ml conţine Extractum hepatis total standardizat microbiologic în vit. B-12 20 γ O fiolă de 5 ml conţine Extr. hep. stand. în vit. B-12 50 γ	Cutii cu 5 fiole Cutii cu 5 fiole
ROVITRAT	Soluţie injectabilă	O fiolă conţine Vit. B-12 20 γ în extract de ficat concentrat şi purificat	Cutii cu 10 fiole
HECOGEN	Sirop	Extr. hep. 7,84 g T-ra gent. 3,49 g Ex. collae 0,92 g Na.glicerofosf. 3,92 g Glicerinum 5,88 g Sir. arom. ad 100 g	Flacoane cu 200 ml
MECOPAR	Drajeuri	Un drajeu conţine: Cholina bitart. 0,2 g Metionina 0,1 g Inositolum 0,1 g Vit. B-12 1 γ Extr. hepatis 0,2 g	Flacoane cu 50 drajeuri

III. MEDICAȚIA DEZINTOXICANTĂ

Pe plan metabolic, bolile parenchimului hepatic se caracterizează prin două tipuri de perturbări:

— unele datorite deficitului enzimatic sau de substrat care duc la apariția de metaboliți cu acțiune toxică locală și asupra întregului organism;

— altele datorită neutralizării anumitor substanțe active din organism și mai ales nemetabolizării lor pe căile normale (ex. unii hormoni) ceea ce duce de asemenea, la exercitarea unei acțiuni dismetabolice generale și locale.

Ambele aceste perturbări sînt direct proporționale, în ceea ce privește amploarea lor, cu gradul lezării parenchimului hepatic. Ele culminează în stările grave precomatoase și comatoase la care duc unele din bolile hepatice. Prevenirea și combaterea lor este unul din scopurile majore ale tuturor tratamentelor aplicate în hepatologie.

Nu se poate spune, deocamdată, că terapeutica dispune de un anumit mijloc terapeutic cu eficacitate necondiționată în astfel de situații. Există însă o serie de mijloace de tratament care, în decursul vremii, s-au dovedit utile, singure sau combinate cu alte măsuri terapeutice. Dintre acestea face parte și așa zisul tratament de dezintoxicare și susținere a celulei hepatice, reprezentat de folosirea glucozei și a glutamaților.

1. Administrarea de g l u c o z ă în formele grave ale bolilor hepatice urmărește trei scopuri principale:

— să furnizeze celulei hepatice un substrat din care ea să poată sintetiza glicogenul, a cărui prezență în interiorul său ar reprezenta o garanție a viabilității sale și un mijloc de apărare împotriva degenerescenței grase și a necrozei consecutive,

— să devieze catabolismul proteic, prin care celula hepatică, graţie procesului de gluconeogeneză, încearcă să-şi refacă rezervele de glicogen,

— să furnizeze substratul din care procesele metabolice specifice vor deriva acidul glucuronic, necesar proceselor de conjugare cu substanţele eliminabile în bilă şi necesar în aceeaşi măsură, glicogenogenezei hepatice (vezi fig. 7).

Administrarea glucozei se va face în cantităţi mari, folosind fie calea perorală fie cea parenterală intravenoasă. Se va recurge la soluţii de 20%, 33% şi 40%. Pentru administrarea perorală se recomandă folosirea sondei gastrice remanente, administrarea parenterală sub formă de perfuzii intravenoase, rămînînd un mijloc la care să se recurgă numai în stările foarte grave, întrucît ea poate da naştere la iritaţii ale venelor, mai ales dacă administrarea are un caracter prelungit.

Afecţiunile hepatice în care se recomandă să se recurgă la administrarea soluţiilor glucozate sînt:

a) hepatitele virotice cu evoluţie fulminantă,

b) icterele medicamentoase (9), cu scopul de a facilita eliminarea agentului patogen din celula hepatică,

c) cirozele hepatice decompensate,

d) comele şi precomele hepatice, indiferent de cauza lor determinantă.

Contraindicaţiile tratamentului cu glucoză sînt rare, una din cele mai importante fiind boala lui v. Gierke, respectiv încărcarea cu glicogen a ficatului. În diabetul zaharat însoţit de o afecţiune gravă hepatică administrarea glucozei se va face prin corectarea soluţiei de perfuzat cu o doză corespunzătoare de insulină sau, dacă administrarea este perorală, prin injectarea subcutanată sau la nevoie intravenoasă, a cantităţii de insulină suplimentare, cerută de cantitatea de glucoză administrată.

În cazurile în care administrarea de glucoză trebuie prelungită pe intervale de zile, se recomandă asocierea unor doze de săruri de potasiu: depozitarea glicogenului poate duce la hipokaliemii care vor agrava starea generală a pacientului.

2. Administrarea glutamaţilor

S-a recurs la administrarea de glutamaţi, de asemenea, în formele grave ale hepatopatiilor, în cursul cărora are loc o creştere a amoniacului sanghin. Se atribuie acestui tratament un rol deosebit în combaterea acestei hiperamoniemii care este considerată ca generînd o parte sau totalitatea tabloului toxic al precomelor şi comelor hepatice. În partea I-a a acestei prezentări s-a subliniat

rolul acidului glutamic în procesele de transaminare şi mai ales în ureogeneza hepatică, prin combinarea sa cu amoniul (vezi pag. 27—29 şi fig. 15). Este tocmai ceea ce se urmăreşte prin perfuzarea de glutamaţi.

Un alt efect favorabil al acidului glutamic ar consta în capacitatea sa de a creşte cantitatea glutationului sanghin şi hepatic, ceea ce reprezintă o premiză metabolică în reechilibrarea funcţională a celulei hepatice. Efecte similare s-au căutat şi prin administrarea de acid aspartic (FODOR şi col.).

În sfîrşit, acidul glutamic este singurul acid aminat oxidat de către creer. El este desaminat la acid α-cetoglutaric, care va intra în ciclul lui Krebs, aducînd astfel un nou imbold metabolismului glucidic.

În realitate administrarea glutamaţilor şi a acidului aspartic pare să fie utilă în stările grave precomatoase sau comatoase ale hepaticilor, totuşi rezultatele obţinute au un caracter trecător, astfel încît şi de astă dată este vorba doar de un tratament ajutător care trebuie încadrat într-un ansamblu polimorf de intervenţii de urgenţă.

Administrarea glutamaţilor se face pe cale intravenoasă, incorporînd o cantitate de acid glutamic de 20—30 g la 1000 g soluţie glucozată. Perfuzia va dura aproximativ 4 — 5 ore şi doza totală administrată nu va depăşi 50 g de glutamat în 24 ore.

Tabelul XV

PREPARATELE CU ACŢIUNE DETOXIFICANTĂ HEPATICĂ ALE INDUSTRIEI CHIMICO-FARMACEUTICE DIN RPR

Preparatul	*Forma terapeutică*	*Compoziţie*	*Prezentare*
GLUCOZA	Soluţie apoasă injectabilă 20% 33% şi 40%	O fiolă de 10 ml conţine 2g, 3,3 g sau 4 g Glucoză	Cutii cu 10 sau 100 fiole
GLUTAROM	Drajeuri enterosolubile	Un drajeu conţine 0,40 g acid glutamic	Flacoane cu 100 drajeuri
	Soluţie apoasă injectabilă 10%	O fiolă conţine 1 g Na-glutamic	Cutii cu 5 fiole
MULTIGLUTIN	Soluţie injectabilă	O fiolă conţine: Na glutamic 2,12 g K glutamic 0,04 g Ca glutamic 0,0365 g	Cutii cu 10 fiole

IV. MEDICAȚIA COLERETICĂ ȘI COLAGOGĂ

Medicația coleretică și colagogă are indicații relativ puține în bolile ficatului însuși, domeniul său fiind restrîns la perioadele de convalescență ale hepatitelor virotice, ale colostazelor intrahepatice mai ales de origine medicamentoasă și în unele ciroze cu ascită.

Substanțele cu acțiune coleretică sînt numeroase și în special la ele se va recurge în cazul hepatopatiilor, cele colagoge fiind utilizate mai ales în afecțiunile căilor biliare extrahepatice. O clasificare a coleretlcelor este următoarea (51):

a) Coleretice naturale, de origine vegetală. Dintre acestea fac parte extractele lichide de anghinară și infuzia sau tinctura alcoolică de Boldo, un arbust din Chile.

b) Coleretlcele biochimice. Din categoria lor fac parte sărurile biliare: eucolatul, desoxicolatul și dehidrocolatul de sodiu.

c) Coleretlcele sintetice, în special din grupa substanțelor aromate. Ele își datoresc efectul coleretic prezenței grupării-COOH și a unei funcțiuni fenolice. Cu cît aceste substanțe au mai mulți nuclei aromatici cu atît efectul lor coleretic este mai mare. O asemenea substanță este fenilethilcarbinolul.

MODUL DE ACȚIUNE AL SUBSTANȚELOR COLERETICE

Mecanismul datorită căruia crește colereza este complex și în general incomplet elucidat. Dacă se admite că secreția biliară se efectuează în trei etape:

a) filtrarea din sinusoidul hepatic în spațiul Disse a bilei primitive, la care se va adăuga produsul,

b) activității celulelor hepatice, în speță sărurile biliare și colesterolul și care va fi supusă apoi,

c) concentrării prin reabsorbţia apei în capiliculele biliare de către celulele hepatice şi transportul său în spaţiile limfatice. Atunci punctele de atac ale colereticelor par să se contureze (52):

a') se va putea admite, în primul rînd, o creştere a filtrării din sinusoidele hepatice spre spaţiile Disse, datorită activării circulaţiei intrahepatice. Datele experimentale şi clinice existente în prezent în sprijinul ideii că factorii circulatori sînt esenţiali (13). Rezultatul acestui mecanism va fi creşterea cantităţii de bilă primordială,

b') mecanismul corespunzător activităţii secretorii celulare, respectiv creşterea secreţiei de săruri biliare şi colesterină, nu pare a fi prea important, deşi o parte din sărurile biliare cu excepţia dehidrocolatului de sodiu, determină o creştere a concentraţiei acestor produşi în bilă (13). Este interesant din acest punct de vedere faptul că nu există un coleretic care să ducă la creşterea concentraţiei bilirubinei din bilă. Această observaţie pledează în sensul că eliminarea pigmenţilor biliari se face pe o altă cale decît celula hepatică, aşa cum o pretinde şcoala romînească (52),

c') împiedicarea rezorbţiei apei din bila filtrată este de asemenea, probabil, unul din mecanismele importante ale colerezei. Faptul că nu survine o creştere a concentraţiei pigmenţilor biliari, care au altă cale de eliminare în cursul colerezei, în timp ce cantitatea produşilor secretaţi de însăşi celula hepatică sporeşte, subliniază încă o dată veracitatea concepţiei filtrării-rezorbţiei în formarea bilei definitive.

Dintre cele trei tipuri de coleretice, cel mai activ este dehidrocolatul de sodiu în timp ce colereticele naturale par să aibă efectele cele mai puţin constante.

Indicaţiile colereticelor şi colagogelor în hepatopatii

a) În cursul convalescenţei hepatitei virotice, administrarea de coleretice va produce o creştere a irigaţiei hepatice. Se vor prefera preparatele de tip „coleretice biochimice", respectiv Fiobilinul, administrat sub formă de drajeuri (1—2 bucăţi, de trei ori pe zi după mese) sau Boldocolinul (1—3 linguriţe pe zi).

b) În colostazele intrahepatice, mai ales în cele de origine medicamentoasă, se poate recurge la dehidrocolatul de sodiu în injecţii intravenoase (1—2 fiole pe zi timp de trei zile) sau la un coleretic de sinteză de tipul Carbicolului (1—3 capsule pe zi, în timpul meselor principale).

c) În cursul cirozelor decompensate, administrarea dehidrocolatului de sodiu, mai ales înaintea administrării unor diuretice medicamentoase, poate asigura o eficienţă mai mare a acestora.

d) În decursul hepatitelor cronice neevolutive sau cu mică tendinţă progresivă, administrarea unor coleretice uşoare, de tipul Anghirolului, Peptocolinului şi Boldocolinului, în cure de 5—10 zile urmate de intervale egale de pauză, poate duce la o ameliorare a stării generale, dacă se încadrează într-un tratament complex dietetico-medicamentos bine dirijat.

Contraindicaţiile coleretice lor şi colagogelor

Sînt reprezentate de stadiile acute ale hepatitei virotice, de insuficienţele hepatice acute, icterele grave şi în general icterele mecanice.

Fenomenele secundare în cursul administrării coleretice lor sînt de mică importanţă şi în funcţie de tipul de coleretic prescris:

— anghirolul, în doze mari, produce greţuri, ameţeli şi senzaţie de căldură;

— boldocolinul în doze mari poate produce diaree şi vărsături;

— fiobilinul, administrat peroral, provoacă uneori colici şi scaune diareice; administrarea intravenoasă poate produce o hipotensiune arterială cu bradicardie;

— preptocolinul determină uneori tulburări gastro-intestinale sau scaune diareice, dacă se foloseşte un preparat degradat.

Tabelul XVI

PRINCIPALELE PREPARATE CU ACŢIUNE COLERETICĂ-COLAGOGĂ A INDUSTRIEI CHIMICO-FARMACEUTICE DIN RPR

Preparatul	*Forma terapeutică*	*Compoziţie*	*Prezentare*
ANGHIROL	Soluţie pentru uz intern	Extract apos deproteinizat din frunze de Cynara scolimus	Flacoane cu 50 ml
FIOBILIN	Comprimate	Un comprimat conţine 0,25 g acid dehidrocolic	Flacoane cu 20 comprimate
	Soluţie injectabilă 10%	O fiolă conţine: 1 g natrium dehidrocolicum	Cutii cu 3 fiole

Tabelul XVI (continuare)

Preparatul	*Forma terapeutică*	*Compoziţie*	*Prezentare*
BOLDOCOLIN	Soluţie pentru uz intern	100 g soluţie conţine Mg salicilic 4,54 g Hexametilentetraminum 2,72 g Extr.colagog fl. 7,27 g Extr. boldo fl. 4,54 g Extr. cynara 5,45 g Glicerinum 34,1 g	Flacoane de 200 ml
PEPTOCOLIN	Granule	100 g granule conţine Mg sulf. sicc. 28 g Peptonum 8 g Mentholum 0,15 g Exc. gran. q. s. 100 g	Flacoane cu 85g granule
CARBICOL	Capsule gelatinoase	O capsulă conţine 0,10 g phenylaethylcarbinolum	Flacoane cu 20 capsule

BIBLIOGRAFIE

1. ACHOR R. W. P., BERGE K. G., BARKER N. W., McKENZIE B. F. — *Treatment of hypercholesterolemia with nicotinic acid.* — Circulation (1958) vol. XVII no. 4 p. 397—504
2. ALBEAUX-FERNET M. — *L'année endocrinologique.* — Masson & CO. Paris (1953) p. 45—49
3. BASSLER R. — *Liver necrosis and steroid therapy.* — Acta Hepatosplen. (1962) no. 9 p. 23
4. BASTENIE P. A. — *Cortisone et foie. Hypothèse concernant le mécanisme thérapeutique de la cortisone dans la défaillance hépatique grave.* — Acta gastro-enterologica belg. (1955) vol. XVIII no. 1 p. 25
5. BAUR H., STAUB H. — *Hepatitis Therapie mit Ascorbinsäureinfusionen. Vergleich mit anderen Therapien.* — J. Suisse Méd. (1954) V. 84 p. 595—97
6. BENNET M. A. — *Influence de la Vitamine B-12 dans les affections hépatiques.* — Sem. Hôp. Therapeutique (1956) no. 9 Nov.
7. BICKEL G. — *Le traitement médicamenteux de l'hépatite virale.* — Méd. et Hyg. (1963) vol. 21, no. 605 p. 691—693.
8. BICKEL G. — *Le traitement des formes fulminantes, des formes subaigues et des formes chroniques de l'hépatite virale.* — Méd. et Hyg. (1963) vol. 21, no. 605 p. 693—694.
9. BICKEL G. — *Les ictères médicamenteux.* — Méd. et Hyg. (1963) vol. 21, No. 605 p. 695—696.
10. BICKEL G. — *Thérapeutique de la cirrhose hépatique.* — Méd. et. Hyg. (1963) vol. 21, no. 605, p. 697—698.
11. BICKEL G. — *Thérapeutique de la cirrhose hépatique. Le traitement de la décompensation ascitique.* — Méd. et Hyg. (1963) vol. 21, no. 605 p. 698—701.
12. BICKEL G. — *Le traitement du coma hépatique.* — Méd. et Hyg. (1963) vol. 21, no. 605 p. 701—702.
13. BIZARD G., VANLERENBERGHE J. — *Cholérèse et cholérètiques.* — J. Physiologie (1956) no. 48, p. 207—364.
14. BONOMINI V. — *Sul sinergismo cocarbossilasi-zolfo-tocoferolo nella terapia dell'insuficienze del parenchimo epatico.* — La Clin. Terap. (1957) vol. 13, fasc. 5 p. 528—537.
15. BOREL C., FREI J., VANNOTTI A. — *Vitamine B-12 et métabolisme protidique.* — J Suisse de Méd. (1959) vol. 89, no. 1, p. 13.

Scanned with OKEN Scanner

16. BRIGGS R. C. — *Tetracycline and liver disease.* — New Engl. J. Med (1963) vol. 269 No. 25 p. 1386
17. BRUCKNER C., SIMON J. — *Erfahrungen bei der Anwendung von Cortisontabletten an ambulant behandelten Patienten.* — Zsch. f. Arzt. Fortbild. (1961) no. 20 p. 1198—1199
18. CACHIN M. — *Corticothérapie et maladies hépatiques.* — Sem. Hop. (1961) no. 6 p. 383—386.
19. CÂMPEANU S., CÂMPEANU L. — *Ein neues Verfahren der hepatischen „Clearance" gegenüber endogenen Bilirubin.* — Munc. med. Wsch. (1960) vol. 102, no. 4 p. 169—173.
20. CARAES J., COLOMBANI J. — *Appreciation de l'activité de la vitamine B-12 et de la methionine dans les cirrhoses.* — Hist. de la Méd. No. III (1956) Martie, p. 86—87.
21. CAROLI J., DELATRE M. — *Faut-il traiter toutes les hépatites ictérigènes par la Cortisone?* — Arch. Mal. App. Dig. (1956) no. 45 p. 153—179.
22. CAUCHIE C. — *Cortisone et foie. Observations cliniques.* — Acta gastroenterologica belg. (1955) vol. XVIII no. 1 p. 32.
23. DATTA D. V., SHERLOCK. S. — *Treatment of pruritus in obstructive jaundice with methyltestosterone, noretandrolone, cholestyramine and corn oil.* — II-nd. World. Cong. of. Gastroenterol. Muenchen 1962
24. DEMOLE M., DARNIS F., KALK H., HARTMANN F. — *Stéatose et cirrhose.* II-e Cong. Intern. de Gastro-Entérol. 1962 Muenchen.
25. FAURE H., BAQUET R. — *Les troubles de la glyco-régulation au cours des hépatites et des cirrhoses traitées par la delta-cortisone.* — Maroc Méd. (1960) vol. 39, no. 425 p. 1006—1011.
26. FINARDI G., REGAZZINI A., MOLINARI E., CHIESA R. — *Les effets du potassium chez l'homme.* — Pr. Méd. (1963) vol. 71, no. 50 p. 2387—2388.
27. FRANKEN F. H., DAWEKE H., IRMSCHER K., SCHWEINITZ H.A.v. — *Die Behandlung chronischer Leberkrankheiten mit Methandrostenolon und Prednison.* — II Welt. Kong. f. Gastroenterologie 1962, Muenchen
28. FRUEHAN A. E., FRAWLEY T. F. — *Current status of anabolic steroids* — J.A.M.A. — (1963) vol. 184 no. 7 p. 527—533.
29. HADNAGY L., KELEMEN Z. — Ars medici (1964) no. 1 p. 48
30. HAGGERTY R. J., ELLEY R. C., — Pediatrics (1959) no. 18 p. 160.
31. HILLEMAND B. — *Les anticorps en pathologie hépato-pancréatique.* — Sem. des Hop. (1964) vol. 40 no. 14 p. 613—616.
32. HILLMAN R. W., NERB L., HERTZ H., — *Blood levels of vitamin E and vitamin A in diseases of the liver.* — Brooklyn Hosp. J. (1954) vol. 1 no. 1 p. 20—24
33. HOVE E. L., SEIBOLD H. R. — *Liver necrosia and altered fat composition in vitamin E. deficient swine.* — J. of Nutrition (1955) vol. 56, no. 2 p. 173.
34. HSU J. M., STERN J. R., McGINNITS J. — Arch. Bioche. Biophysics (1953) vol. 42 p. 54.
35. IBER F. L., MENDELOFF A. I. — Arc. internal. Med. (1962) vol. 109 p. 310
36. IDU S. M., CÂMPEANU S. — *Electroforeza.* — Edit. medicală Bucureşti 1957
37. JEREBTOV L. A.— *Primenenie predinzolona pri croniceskih ghepatitah i ţirezoh peceno.* — Klin. Mediţ. (1962) no. 40 p. 98.
38. KALK H. — *Die Virushepatitis und ihre Folgezustände.* Epidemiologie und Klinik. — Helev. med. Acta (1961) no. 28 p. 382—428.

39. KATZ R., VELASCO M., KLINGER J., ALESSANDRI H. — *Corticosteroids in the treatment of acute hepatitis in coma.* — Gastroenterology. (1962) vol. 42 p. 258—256.
40. KERN F., VINNIK I. E., STRUTHER J. E., HILL R.B. — *The treatment of chronic hepatitis ith adrenal cortical hormones.* — Am. J. Med. (1963) vol. 35 p. 310.
41. KLIMA R., RIEDER H. — *Virus Hepatitis und ihre Folgezustände.* — Wien. med. Wsch. (1960) vol. 110 p. 474—479.
42. KNAUFF H. G. — *Das Coma hepaticum un seine Behandlung.* — Munc. med. Wsch. (1963) vol. 105 no. 1 p. 27
43. KNOTHE H. — Deutsche med. Wochenschrift (1963) vol. 88 no. 30 p. 1469—1477.
44. LEPPER H. M., WOLFE C. K., ZIMMERMAN H. J., CALDWELL E. R., SPIES H. W., DOWLING H. F. — *Effect of large doses of aureomycin on human liver.* Arch. Int. Med. (1951) vol. 88 p. 271—284.
45. MARKOFF N., KAISER E. — *Krankheiten der Leber und der Gallenwege in der Praxis.* Edit. Georg Thieme Stuttgart 1962, p. 93—128, 353—355
46. MINISTERUL INDUSTRIEI PETROLULUI ŞI CHIMIEI — *Extracte hepatice injectabile.* — Bucureşti 1963.
47. MITCHELL H., BLOCK R. J. — *Some relationships between the amino acids contents of proteins and their nutritive value for the rat.* — J. Biol. Chem. (1946) vol. 163, pg. 599—620.
48. NELSON R. S. — *Present indications for cortisone therapy in acute viral hepatitis.* — Ann. Int. Med. (1957) vol. 46 p. 685—695.
49. OLSON R. E., DINNING J. S. — *Enzyme abnormalities associated with dietary necrotic liver degeneration in rats.* — Ann. N.Y. Acad. Sci. (1954) vol. 57, p. 889—894.
50. PACILLI N. — Ospedale Magiore (1954) no. 7 p. 1068
51. PAVEL I. — *Die Gallenblase und die ableitenden Gallenwege.* — VEB G. Fischer Jena-Ed. Med. Bukarest 1962 p. 254—255
52. PAVEL I., CÂMPEANU S. — *Die pathologische Physiologie des Ikterussymptoms im Laufe der Hepatitis epidemica, einschliesslich der intrahepatischen Cholestase.* — Zsch. inn. Med. (1961) vol. 16, no. 16 p. 703
53. PAVEL I., CÂMPEANU S., NICULESCU M., BONAPARTE H., PETROVICI G., STOIAN N. — *Le Diabète lypo-atrophique est-il un diabète lipidique?* Pr. Méd. (1963) vol. 71 no. 25 p. 1279—1282.
54. PRODUSE FARMACEUTICE ROMÎNEŞTI — M.S.P.S. 1964 Bucureşti.
55. RECHENBERGER J. — *Beitrag zum Zinkstoffwechsel der Leberzirrhose.* — Dtsch. Zsch. Verd. Stoffw. (1958) Bd. 18, no. 4 p. 173—178.
56. RICHTERICH R. — Enzymopathologie. — Ed. Springer, Berlin 1958.
57. RITIS F. de., GIUSTI G., MALUCCI L., PIAZZA M. — The Lancet (1964) vol. I, no. 7332, p. 523—524.
58. RUBIN E., HUTTERER F.— *Effects of cortisone in various stages of experimental liver injury.* — 2-nd. World Cong. of Gastroenterology
59. SCHWARTING G., NETH R. — *Über anabole Wirkstoffe. Klinische und Stoffwechseluntersuchungen mit einen neuen anabol Wirkende Mittel.* — Schw. med. Wsch. (1960) vol. 90, no. 39, p. 1092—1099.
60. SIEDE W., KLAMP A. — *Die derzeitige Behandlung der akuten Virushepatitis.* — Munch. med. Wsch. (1963) vol. 105, no. 1 p. 13.
61. STEIGMANN F. — *Toxicity of vitamin K in liver disease.* — 2-nd World Congress of Gastroenterology. Muenchen 1962.

62. SUMMERSKILL W. H. J., CLOWDUS B. F., BOLLMAN J. L., FLEISHER G.A. — *Clinical and experimental studies on the effect of corticotrophin and steroid drugs on bilirubinemia.* — Amer. J. Med. Sc. (1961) vol. 241, no. 5 p. 555—561.
63. TANYOL H., REMFUSS M. E. — *Hepatotoxic effect of cortisone in experimental animals.* — Am. J. Dig. Dis. (1955) vol. 22, no. 6 p. 169—173
64. THUILLIER Y. — *Principes actifs de la glande hépatique et leurs relations fonctionelles. Interêt général de l'hépatothérapie.* — Documentation scientifique Guigoz 1958, no. 40 p. 1—9
65. TREMOLIERES J., BERGONIOUX J., LOUBRY C. — *L'alimentation et la vie.* — Bull. Soc. Sc. Hyg. et Alim. (1950) vol. 38 no. 1, 2, 3 p. 164—173.
66. VARAY A., ORCEL L., BERTHELOT J. — *Les stéatoses ictérigènes.*-IIe. Congres de Gatro-Enterologie. Muenchen 1962.
67. VESIN P., NALLET J., CATTAN R. — *Action de la Cortisone sur le métabolisme de l'eau au cours de l'insuffisance hépatique.* — Rev. Int. d'Hépatologie (1955) vol. V, no. 4, p. 481—507.
68. VOICULESCU M. — Antibiotice.-MSPS. 1962. Ministerul Sănătății
69. WEAVER J. A., NEILL D. W. — The Lancet 1954, vol. I, p. 1212.
70. WEBER F., GLOOR V., WISS O. — *Vitamin E und essentielle Fettsäuren.* Fette, Seifen-Anstrichmittel. Die Ernahrungsindustrie. — (1962) vol. 64 p. 1149—1153.
71. WENNIG F. — *Antioxydantien und Leberinsuffizienz.* — Wien. med. Wsch. (1958) vol. 108 no. 9, p. 194—197.
72. WILD C., REYMOND C., VANNOTTI A. — *Vitamine B-12 et métabolisme protidique.* — Scweiz. med. Wsch. (1956) no. 7 p. 145—151.
73. WITH T. — Biologie der Gallenfarbstoffe. — Ed. G. Thieme Stuttgart (1960) p. 187.
74. YESNER R., KUNKEL P. — *Preliminary observations on effect of aureomycin, terramycin and chloromycetin on morphology of liver in man.* — Yale J. Biol. Med. (1951) vol. 23 p. 299—304.

Scanned with OKEN Scanner

TABLA DE MATERII

Introducere 5

Noțiuni de fiziologie hepatică 7

Medicamentele utilizabile în principalele afecțiuni hepatice............ 40

I. Medicația antiinflamatorie 42

II. Medicația metabolică 62

III. Medicația dezintoxicantă 85

IV. Medicația coleretică și colagogă 88

Scanned with OKEN Scanner